

DAS KLINEFELTER-SYNDROM:
LITERATURÜBERSICHT UND EIGENE
KLINISCH-CHEMISCHE
UNTERSUCHUNGEN

Reinhold Strasser

*Duss
München
1905*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0075

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med.Dr.med.hc. Otto Braun-Falco

DAS KLINEFELTER-SYNDROM:
LITERATURÜBERSICHT UND EIGENE KLINISCH-CHEMISCHE
UNTERSUCHUNGEN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Reinhold Strasser
aus
Winhöring
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolf-B. Schill

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med.hc. Otto Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.1985

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. SCHRIFTTUM	2
1. Historische Daten	2
2. Ätiologie	3
3. Häufigkeit des Klinefelter-Syndroms	4
4. Somatische Befunde	5
5. Intelligenz und psychopathologische Befunde	7
6. Histologische Untersuchungen der Hoden	8
7. Laboratoriumsbefunde	12
7.1. Kerngeschlechtsdiagnostik	12
7.2. Spermaanalse	12
7.2.1. Allgemeine Spermiogramm-Parameter	12
7.2.2. Zytologische Spermiogramm-Parameter und Fertilität	12
7.2.3. Biochemische Spermiogramm-Parameter	16
7.3. Endokrinologische Befunde	19
8. Seltene Organbefunde	23
9. Tumoren	24
10. EEG-Untersuchungen	24
11. Doppelte Aneuploidien	24
12. Klinefelter-Varianten	25
12.1. 48,XXXY-Syndrom	25
12.2. 48,XXYY-Syndrom	26
12.3. 49,XXXXY-Syndrom	26
13. Diagnose	27
14. Differentialdiagnose	28
15. Behandlung	29
16. Übersicht	32

	Seite
C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	33
I. Material und Methoden	33
II. Ergebnisse	35
1. Spermatologische Befunde	35
1.1. Ejakulatvolumen und Spermatozoendichte	35
1.2. Fructose und pH-Wert	35
1.3. Seminalplasmae, -enzyme und -hormone	35
2. Hormonuntersuchungen	36
2.1. Testosteron	36
2.2. Gonadotropine	36
2.3. GnRH-Test	36
2.4. Prolactin	37
3. Genitalstatus	37
4. Somatometrische Befunde, Habitus und sekundäre Sexualcharakteristika	37
5. Sozialstatus	37
6. Vita sexualis	38
7. Geschlechtschromatintest und Chromosomenanalyse	38
D. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	53
E. ZUSAMMENFASSUNG	65
F. LITERATURVERZEICHNIS	67

ABKÜRZUNGEN

ACE	=	Angiotensin-converting enzyme
AP	=	Alkalische Phosphatase
AT	=	Antitrypsin
BAEE	=	N*- Benzoyl - L - argininäthylester
DHT	=	Dihydrotestosteron
FSH	=	Follicle-stimulating hormone
GnRH	=	Gonadotropin releasing hormone
GOT	=	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	=	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCG	=	Human chorionic gonadotropin
HLA	=	Human-Lymphozytenantigen
HMW	=	High molecular weight
Ig	=	Immunglobuline
IQ	=	Intelligenzquotient
KS	=	Klinefelter-Syndrom
LAP	=	Leucinaminopeptidase
LDH	=	Lactatdehydrogenase
LH	=	Luteinizing hormone
LH-RH	=	Luteinizing hormone releasing hormone
LMW	=	Low molecular weight
OHP	=	Hydroxyprogesteron
PRL	=	Prolactin
RXN	=	Relaxin
SD	=	Standard deviation
SEM	=	Standard error of the mean
SP	=	Saure Phosphatase
T	=	Testosteron
TBG	=	Testosterone-binding globulin
TF	=	Transferrin
TRH	=	Thyreotropin releasing hormone

A. EINLEITUNG

Als eine der interessantesten Formen aus dem mannigfachen Fragenkomplex der männlichen Fertilitätsstörungen darf das Klinefelter-Syndrom gelten. Im Laufe der Zeit waren die Ansichten über dieses Krankheitsbild mancherlei Wandlungen unterworfen. Seit Verbesserung der diagnostischen und differentialdiagnostischen Möglichkeiten durch qualitätsvolle Kerngeschlechtsbestimmungen und Chromosomenanalysen wurden spermatologische Untersuchungen häufiger unterlassen oder auf zytologische Spermiogramm-Parameter beschränkt; außerdem besteht in einigen Fällen eine ejakulative Impotenz. Aus diesen Gründen ist sehr wenig über die verschiedenen Komponenten des Seminalplasmas bei Klinefelter-Patienten bekannt.

Wenn man das mit dem Klinefelter-Syndrom einhergehende relative oder absolute Androgendefizit betrachtet, dann dürften sich Klinefelter-Patienten für eine klinische Modellstudie zur Untersuchung der Androgenabhängigkeit verschiedener Seminalplasma-Komponenten besonders eignen, da die funktionelle Aktivität der akzessorischen Geschlechtsdrüsen hauptsächlich von der Testosteron-Stimulation abhängt. Tatsächlich sind die meisten LMW und HMW Seminalplasma-Proteine androgenabhängig (Perwein und Schill, 1982).

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war die quantitative Bestimmung verschiedener Seminalplasma-Proteine bei Klinefelter-Patienten und ihr Vergleich mit den entsprechenden Proteinkonzentrationen bei Probanden mit Normozoospermie. Außerdem wurde die Literatur auf Hinweise über das Vorhandensein von Spermatozoen im Ejakulat von Klinefelter-Patienten überprüft einschließlich der Möglichkeit von Vaterschaften; dies ist nicht nur von akademischem Interesse, sondern auch von großer praktischer Bedeutung im Hinblick auf forensische Gutachten.

B. SCHRIFTTUM

1. Historische Daten

Im Jahre 1942 publizierten die Amerikaner KLINEFELTER, REIFENSTEIN und ALBRIGHT ein nach dem ersten Autor benanntes Krankheitsbild mit auffälligen somatischen, hodenhistologischen und hormonalen Merkmalen, das sie als klinische und pathologisch-anatomische Einheit herausstellten: "Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone." Aber bereits vor diesem Zeitpunkt erschienen vereinzelt Berichte in der Literatur über dieses Symptomenbild, ein definitives Syndrom wurde jedoch nicht erkannt. 1956 erbrachten BUNGE und BRADBURY sowie PLUNKETT und BARR den Nachweis eines chromatin-positiven Kerngeschlechts bei diesen Patienten. Drei Jahre später wurde der Forschung ein sensationeller Erfolg zuteil, als den Arbeitsgruppen JACOBS und STRONG (1959) und FORD und Mitarbeiter (1959) der Nachweis eines überzähligen X-Chromosoms bei dieser Krankheit gelang.

Es hat nicht an Versuchen gemangelt, neue Synonyma für dieses ungewöhnliche Syndrom einer männlichen Fertilitätsstörung zu finden: Female pseudohermaphroditism with gonadal dysgenesis; testicular dysgenesis; seminiferous tubule dysgenesis; chromatin-positive micro-orchidism; primary micro-orchidism; medullary gonadal dysgenesis; Gonadendysgenesie vom Typ des primären hypergonadotropen Hypogonadismus; intersexuelle Gameto- oder Kyematopathie. Diese Synonyme haben sich aber nicht durchgesetzt und sind daher nur von historischem Interesse. Dagegen bürgerte sich die wenig glückliche Bezeichnung "falsches Klinefelter-Syndrom" bzw. "Pseudo-Klinefelter-Syndrom" für Kranke mit einem primären Hypogonadismus ein, die zwar eine hohe Gonadotropinausschüttung und gelegentlich auch eine Gynäkomastie aufwiesen, bei denen aber das chromosomale Geschlecht männlich ist; dieses Krankheitsbild zählt heute nicht mehr zum Klinefelter-Syndrom.

2. Ätiologie

Beim klassischen Klinefelter-Syndrom handelt es sich um eine kongenitale Chromosomenaberration mit dem trisomen Gonosomensatz XXY (Karyotyp: 47,XXY). Zusätzlich gibt es die unter der Bezeichnung Klinefelter-Gruppe zusammengefaßten Varianten mit den Chromosomen-Konstellationen 48,XXXY, 48,XXYY und 49,XXXXY. Manchmal existieren bei den Heterosomen sehr komplexe Mosaiken: 46,XX/47,XXY; 46,XY/47,XXY; 46,XY/48,XXXY; 47,XXY/48,XXXY; 46,XY/47,XXY/48,XXXY; 47,XXY/48,XXXY/49,XXXXY; 48,XXXY/49,XXXXY; 46,XY/47,XXY/47,XXX/49,XXXXY; 48,XXXY/49,XXXXY/50,XXXXYY; 48,XXXX/49,XXXXY; 48,XXXY/49,XXXXY/50,XXXXY. X-Polysomien mit mehr als zwei X-Chromosomen weisen häufig multiple Mißbildungen und eine schwere Debität auf. Die Dominanz des Y-Chromosoms prägt bei diesen cytogenetischen Varianten jedoch gonadal und phänotypisch ein männliches Individuum mit mehr oder minder feminisiertem Habitus. Als Ursache für die X-Disomie beim KS wird eine meiotische Non-disjunction der ersten Reifeteilung in der Oogenese ($XX + Y$) oder in der Spermatogenese ($XY + X$) angesehen. Heterochromosom-gebundene Gen-Anomalien wie z. B. die rezessiv vererbare Protanopie bzw. Deutanopie konnten, soweit sie bei Klinefelter-Patienten vorkamen, Hinweise über die Herkunft des überzähligen X-Chromosoms erbringen (Niermann, 1960). Auch das X-chromosomale Gen für die Xg-Blutgruppe ist ein wichtiges Markergen, und in günstig gelagerten Fällen kann damit die Herkunft des zusätzlich vorhandenen X-Chromosoms bestimmt werden (Murken, 1967). Mit dieser Methode fand RACE (nach Barr, 1966), daß in 63 % der Fälle von XXY-Männern beide X-Chromosomen mütterlichen Ursprungs sind und der Rest jeweils ein X-Chromosom vom Vater und von der Mutter erhält.

Eine Korrelation zwischen Alter der Mutter und Häufigkeit der Erkrankung besteht nach neueren Untersuchungen nicht (Theile et al., 1981). Das Durchschnittsalter der Väter von Kindern mit KS lag bei 31,2 und das der Mütter bei 28,4 Jahren; diese Altersangaben stimmten mit dem mittleren Alter der Eltern bei der Geburt in der allgemeinen Population gut überein (Väter

30 bis 32, Mütter 28 bis 29 Jahre). Ein familiär gehäuftes Auftreten von Klinefelter-Patienten ist nicht bekannt.

Das aberrante XXY-Geschlechtschromosomenkomplement wurde im übrigen auch im Tierreich bei Katze (Frota Pessoa, 1962), Hund (Clough et al., 1970), Schaf (Bruere und Kilgour, 1974), Schwein (Breeuwsma, 1968) und Rind (Rieck et al., 1969) gefunden.

3. Häufigkeit des Klinefelter-Syndroms

Das Klinefelter-Syndrom kommt wesentlich häufiger vor, als man es zunächst vermutet hatte. LENNOX (nach Bergemann, 1961) schätzte eine Häufigkeit der Klinefelter-Fälle auf 1 : 10 000 (0,1 %). Als die Diagnose durch die Bestimmung des Kerngeschlechts verbessert werden konnte, wurde eine erheblich größere Häufigkeit von Klinefelter-Patienten ermittelt. So fand BERGEMANN (1961) unter 1 890 Knabengeburten 4 chromatin-positive Knaben, was einer Häufigkeit von ca. 1 : 500 (0,21 %) entspricht. MOORE (nach Bergemann, 1961) ermittelte eine Häufigkeit von 0,26 %, wobei jeder 400. Knabe ein Klinefelter-Fall war. HARRIS und HELLER (1974) stellten unter neugeborenen Knaben eine Frequenz von 0,32 % fest. Bei Autopsien an über 15 Jahre alten Knaben und Männern ergab sich eine Häufigkeit von 0,31 % (Pasi, 1965). Diese Zahl liegt gering über den Durchschnittswerten für Neugeborene, was dafür spricht, daß die Mortalitätsrate bei Klinefelter-Knaben nicht erhöht zu sein scheint und deshalb ist mit einer Prävalenz in der Gesamtbevölkerung zu rechnen, die in der gleichen Größenordnung liegt wie die Inzidenz bei den Neugeborenen. Das KS ist unter den numerischen Chromosomenaberrationen die häufigste überhaupt; es kommt z. B. auch öfter vor als die viel bekanntere Langdon Down' Krankheit oder das Turner-Syndrom. Bei Analysen von Abortmaterial ergab sich, daß nahezu 95 % aller 45,X0-Feten abortiert werden, wohingegen die Abortrate von 47,XXY-Feten nicht erhöht ist (Wieczorek, 1971). In der psychisch retardierten Population ist mit einem höheren

Vorkommen zu rechnen. So fand FERGUSON-SMITH (1959) unter 663 geistig behinderten Knaben eine Frequenz von 1,20 % für das KS. NIELSEN (nach Nielsen, 1977) ermittelte bei einer Untersuchung in einem dänischen psychiatrischen Krankenhaus eine Inzidenz von 1 %, während der Erwartungswert bei 1 o/oo lag. Das Vorkommen der Klinefelter-Krankheit unter subfertilen Männern beträgt 1 : 77 bis 1 : 24; bei hochgradiger Infertilität (Spermatozoendichte von weniger als 1×10^6 /ml bzw. Azoospermie) erhöht sich die Wahrscheinlichkeit sogar auf 1 : 9 bis 1 : 5 (Kunze, 1982).

4. Somatische Befunde

Das Spektrum der Variabilität im äußeren Erscheinungsbild ist beim KS breit gefächert; die interindividuellen Befunde reichen vom vollkommen normalen männlichen Habitus bis hin zum eunuchoiden Vollbild mit Betonung der Unterlänge, breitem Becken und weiblichem Fettverteilungstyp. Eunuchoid Körperproportionen weisen etwa ein Drittel der Klinefelter-Patienten auf (Becker, 1972). Im Durchschnitt sind Klinefelter-Kranke sowohl in der Kindheit als auch im Erwachsenenalter signifikant größer als Normalpersonen, wobei die Makrosomie ausschließlich aus der größeren Beinlänge resultiert, die schon im Kindesalter festzustellen ist (Schibler et al., 1974). Die Rumpflänge vom oberen Rand der Incisura jugularis manubrii sterni bis zum oberen Symphysenrand ist sogar signifikant verkürzt (Raboch und Maly, 1963). Diese abnormen Körperproportionen sind aber nicht auf eine ungenügende Testosteronproduktion zurückzuführen (Schibler et al., 1974). Ursache für die Überlänge der Beine ist eine frühe Wachstums-Akzeleration und nicht etwa ein verspäteter Epiphysenschluß wie beim Kastrations-Syndrom. Bei anthropometrischen Untersuchungen zeigte sich eine signifikante Vergrößerung für die Distantia bitrochanterica und für die doppelte Ulnalänge, während die Distantia biacromialis signifikant verschmälert erschien (Raboch und Maly, 1963). Die Circumferentia capitis ist beim Klinefelter-Adoleszenten signifikant verringert (Ratcliffe et al., 1982).

Berichte über eine extrem vergrößerte Spannweite der oberen Extremitäten sind nicht immer repräsentativ. Beim KS kann die Spannweite sogar kürzer als die Körperlänge ausfallen (Molinatti et al., 1974; Graner et al., 1982). Dermatoglyphische Untersuchungen der Hände haben sich beim KS nicht eindeutig auffällig erwiesen. Eine normale Penisentwicklung kontrastiert zur konstant vorhandenen Mikroorchie (Raboch, 1964; Becker et al., 1966; Becker, 1972; Topper et al., 1982). BECKER (1972) stellte in 50 % der Fälle eine abnorm weiche und in 20 % der Fälle eine ungewöhnlich feste Konsistenz der Hoden fest.

Die Pubertät setzt normal (Becker et al., 1966; Topper et al., 1982) oder leicht protrahiert (Schibler et al., 1974) ein. Der Stimmwechsel fällt manchmal unvollständig aus. Das schwach männlich proliferierte Muskelrelief, eine häufig weiblich begrenzte Pubesbehaarung und die im dritten Lebensdezennium beginnende Fettanlagerung um die Hüften, an den Nates und im Bereich der Brüste vermitteln einen femininen Eindruck. Bartwuchs und Körperbehaarung sind meist recht spärlich. Das Krankheitsbild schützt nicht vor einer androgenetischen Alopezie.

Von den Erstbeschreibern wurde die Gynäkomastie als ein wesentliches Merkmal des Klinefelter-Syndroms in den Vordergrund gestellt. Sie ist jedoch ein inkonstantes Symptom und kommt in 25 % (Raboch, 1964) bis 76 % (Becker et al., 1966) der Fälle vor. Der Ausbildungsgrad dieser Gynäkomastie ist sehr unterschiedlich und kann von einem kaum palpierbaren haselnußgroßen Drüsenkörper bis zur Ausprägung einer nahezu weiblichen Brust reichen. Gewöhnlich entwickelt sich die Gynäkomastie in der Adoleszenz und tritt fast immer bilateral auf. Der Drüsenkörper proliferiert hierbei jedoch echt und besteht nicht etwa nur aus Fettgewebe. Histologische Charakteristika dieser Brustdrüsenproliferation sind ein dichtes, kollagenes Stroma, eine geringe Epithelhyperplasie und eine Dilatation der Milchgänge (Becker, 1972). Interessanterweise findet man bei der Pubertätsgynäkomastie die gleichen histologischen Veränderungen. Mit zunehmendem Alter vergrößert sich die Brust dann zusätzlich durch Fettein-

lagerungen (Pseudo-Gynäkomastie). Rückbildungstendenzen sind gewöhnlich auch bei einer Substitutionstherapie nicht zu verzeichnen (Becker, 1972). OVERZIER (1973) dagegen hält Spontanrückbildungen nach fünf bis sechs Jahren für die Regel.

5. Intelligenz und psychopathologische Befunde

In anfänglichen Beschreibungen wurde das Klinefelter-Syndrom häufig in Verbindung mit intellektueller Retardierung gebracht. Diese Betrachtungsweise ist sicher unzutreffend und war durch eine negative Patientenauswahl bedingt. Die Annahme eines Intelligenzdefizits beim Klinefelter-Syndrom wird durch neuere Untersuchungen widerlegt. Vielmehr wird eine durchschnittliche Intelligenz bei Klinefelter-Patienten gefunden (Wesner, 1973; Sörensen et al., 1981). Selbst einen überdurchschnittlichen IQ schließt das XXY-Syndrom keineswegs aus; so beschrieben RABOCH und BLEHA (1960) einen Klinefelter-Patienten mit IQ 132. Nicht selten bestehen jedoch auffällige Diskrepanzen zwischen Verbal- und Handlungs-IQ (Wurst, 1971; Ratcliffe et al., 1982). NIELSON (1977) ermittelte bei Untersuchungen an 56 unausgewählten Klinefelter-Knaben im Alter zwischen drei und sieben Jahren eine Sprachentwicklungsverzögerung bei 36 %. Diese Insuffizienz im verbalen Intelligenzbereich dürfte ein wesentlicher Faktor für bestehende Schulschwierigkeiten (Dyslexie, Dysgraphie) sein. Dem erniedrigten Verbal-IQ steht aber meist ein normaler Handlungs-IQ gegenüber, so daß diese Patienten dann wegen ihrer eher handlungsorientierten Begabung später im Berufsleben wider Erwarten oft besser zurechtkommen als in der Schule.

In Persönlichkeitstests fanden GUTEZEIT und Mitarbeiter (1982) hochsignifikant erniedrigte Werte in der Maskulinitätsskala und signifikant niedrigere Werte in der Extraversionsskala. Insgesamt besteht bei erwachsenen Patienten mit KS das Bild einer eher psychasthenischen Persönlichkeit mit Konzentrations-schwierigkeiten, eingeschränkter Adaptions- und verminderter Integrationsfähigkeit, Neigung zu Introversion und emotioneller

Labilität, verringerter Aggressivität und fehlender Autonomie, Mangel an Vigilität und geringem Kontaktbedürfnis. Eine eindeutig definierbare Persönlichkeitsstruktur oder eine pathognomonische Verhaltensstörung ist aber mit dem KS nicht in Einklang zu bringen (Barker und Black, 1976). Da aber häufig Fehlanpassungen vorliegen, scheint das Risiko für bestimmte Formen psychischer Störungen erhöht zu sein. Sexuelle Deviationen wie Transvestismus, Uranismus, Päderastie, Exhibitionismus oder andere psychopathologisch auffällige Verhaltensweisen treten zwar gelegentlich bei diesen Patienten auf, sind aber weniger kausal-organisch mit der Erkrankung in Zusammenhang zu bringen, sondern mehr als sekundär-psychische Reaktion auf das Frustrationsgefühl der eigenen Insuffizienz und auf die Empfindung des "Anders-Seins" zu betrachten.

6. Histologische Untersuchungen der Hoden

Diskrete Veränderungen der Testes sind bisweilen schon in der Präpubertät nachzuweisen. Im normalen präpuberalen Hoden sind in über 80 % der Tubuli Spermatogonien enthalten, wohingegen bei XXY-Knaben in nur 5 bis 20 % der Tubuli Spermatogonien nachgewiesen werden können (Ferguson-Smith, 1959). Hodenbiopsien bei drei Klinefelter-Säuglingen (drei, vier und zwölf Monate alt) zeigten bereits in dieser Altersstufe ein Spermatogoniendefizit; so ergab die quantitative Analyse der Anzahl der Spermatogonien/Tubulusquerschnitt im ersten Fall nur 24 %, im zweiten Fall nur 18 % und im dritten Fall nur 0,10 % der Spermatogonien, die bei einer normalen Kontrollpopulation vergleichbaren Alters gefunden werden (Mikamo et al., 1968). Eine tubuläre Hyalinisation wurde bereits bei einem zehn Monate alten Klinefelter-Kind beschrieben (Lawrence und Yuceoglu, 1961). Die histologischen Untersuchungen an zwei 47,XXY-Feten nach einem Abort in der 20. Schwangerschaftswoche zeigten dagegen keine Unterschiede zu einem normalen 46,XY-Fetus vergleichbaren Alters; offensichtlich ist der Verlust der Germinalzellen beim Klinefelter-Patienten ein Prozeß, der bereits im Säuglingsalter einsetzt,

aber noch nicht in utero stattfindet (Rock et al., 1982). MURKEN und Mitarbeiter (1974) fanden dagegen bereits bei einem abortierten 20 Wochen alten Fetus hypoplastische und hypotrophische Tubuli mit einem stark verminderten Germinalepithel sowie eine Hyperplasie der Leydig-Zellen.

Die typischen histologischen Veränderungen finden sich jedoch erst in den Biopsien von postpuberalen Klinefelter-Hoden: Die Zahl der Tubuli ist vermindert, die Tubuluswände sind verdickt bis hin zur vollständigen Sklerahyalinose der Tubuli mit Degeneration des Keimepithels, das Interstitium weist eine numerische Hyperplasie der Leydigzellen auf, die größtenteils herdförmig angeordnet sind (Usadel et al., 1973). Die hodenhistometrischen Untersuchungen von AHMAD und Mitarbeiter (1971) ergaben jedoch ein Gesamtvolumen der Leydigzellen, das im Normbereich lag. Es könnte sich daher ggf. um eine scheinbare Leydigzellvermehrung handeln, da die Tubuli seminiferi in der Regel hochgradig reduziert sind. Hodenparenchym und Stroma können bei den einzelnen Fällen in verschiedenem Umfang betroffen sein. Elektronenmikroskopisch erkennt man irreguläre Mikrokristallstrukturen und Änderungen der Zellorganellen in den Leydigzellen (Saba et al., 1969). Reinke' Kristalle werden nicht beobachtet; die je nach Alter und Degenerationsstadium vorhandenen Sertolizellen zeigen abnorme Mitochondrien und Lipideinlagerungen (Mor et al., 1982). In einem Klinefelter-Fall mit vorhandener Spermatogenese fanden GOMEZ-ACEBO und Mitarbeiter (1968) in der Testesbiopsie mit Hilfe des Elektronenmikroskops hauptsächlich Strukturdefekte am Mittelstück der Spermatozoen, vereinzelt auch Spermatozoenkopfdeformierungen.

Die folgende Literaturübersicht zeigt, daß bisher 24 Autoren verschiedene Stadien der Spermatogenese in den Testes von 70 Klinefelter-Patienten nachwiesen (Tabelle 1 und 1 a).

Tabelle 1: Literaturübersicht zum Nachweis der Spermatogenese
beim Klinefelter-Syndrom

Nr.	Autor	Zahl d. Fälle	Stadium der Spermatogenese	Kerngeschlecht
1	Bunge u. Bradbury 1956	2 1	Spermatocyten Spermatozoen	+ +
2	Grumbach et al. 1957	2	Spermatocyten	+
3	Raboch 1957	2	Spermatiden	+
4	Segal u. Nelson 1957	1	Spermatozoen	+
5	Tillinger 1957	2 4	komplette Spermatogenese inkomplette Spermatogenese	+ +
6	Witschi et al. 1957	1	komplette Spermatogenese	+
7	Cornwell u. Herrmann 1958	1 2	Spermatogonien Spermatiden	+ +
8	Ferguson-Smith u. Munro 1958	1	Spermatozoen	+
9	Harrer 1958	1	inkomplette Spermatogenese	+
10	Holub et al. 1958	1	Spermatozoen	+
11	Siebenmann 1958	2 4	komplette Spermatogenese inkomplette Spermatogenese	+ +
12	Raboch u. Bleha 1960	1	komplette Spermatogenese	+

Tabelle 1 a: Literaturübersicht zum Nachweis der Spermatogenese
beim Klinefelter-Syndrom

Nr.	Autor	Zahl d. Fälle	Stadium der Spermatogenese	Kerngeschlecht bzw. Karyotyp
13	Niermann 1962	14 3	Spermatogonien Spermatocyten	+ +
14	Steinberger et al. 1965	1 1	Spermatozoen Spermatiden	XXY XXY
15	Foss et al. 1967	1	Spermatozoen	XXY
16	Gomez-Acebo et al. 1968	1	Spermatozoen	XXY
17	Paulsen et al. 1968	1 4	Spermatocyten Spermatiden	XXY XXY/XY
18	Saba et al. 1969	1	Spermatiden	XXY
19	Becker 1972	1 2	inkomplette Spermatogenese inkomplette Spermatogenese	XXY XXY/XY
20	Usadel et al. 1973	2	Spermatocyten	XXY
21	Grabski et al. 1979	2	komplette Spermatogenese	XXY
22	Arce u. Padrón 1980	2 1 1 1	Spermatozoen Spermatozoen Spermatocyten Spermatogonien	XXY XXY/XY XXY XXY
23	Sterry et al. 1980	1	komplette Spermatogenese	XXY/XY
24	Mor et al. 1982	2	Spermatogonien	XXY

7. Laboratoriumsbefunde

7.1. Kerngeschlechtsdiagnostik

Das Sexchromatin (Barr-Body) in den Epithelien des Mundschleimhautabstrichs und im Epithel der Haarwurzelscheide ist positiv. Es werden zwar etwas niedrigere Prozentwerte gefunden als bei der Frau, gewöhnlich besteht jedoch keine Überschneidung mit männlichen Durchschnittszahlen. Ein negativer Sexchromatinbefund schließt das Klinefelter-Syndrom keinesfalls 100prozentig aus, weshalb sich die Diagnose nur anhand eines Karyogrammes sicher stellen läßt. Die Fluoreszenzfärbung ergibt pro Zelle ein F-Körperchen.

7.2. Spermaanalyse

7.2.1. Allgemeine Spermogramm-Parameter

Das Spermogramm zeigt ein erniedrigtes Ejakulatvolumen (Becker et al., 1966). Nicht selten sind die subnormalen Quantitäten in den Bereich einer Hypospermie (unter 1,5 ml) einzustufen (Raboch et al., 1971). RABOCH und Mitarbeiter (1971) ermittelten bei 46 chromatinpositiven Männern ein durchschnittliches Ejakulatvolumen von 2,35 ml gegenüber 4,10 ml bei 82 Männern mit Normozoospermie. Diese Ergebnisse wurden von GRABSKI und Mitarbeiter (1979) bestätigt, die bei 50 Klinefelter-Patienten erniedrigte Ejakulatmengen (2,46 ml) feststellten im Vergleich zu 10 Probanden mit Verschlußazoospermie (4,20 ml). Im Gegensatz dazu ergeben die Bestimmungen der Wasserstoffionenkonzentration keine pathologischen Werte (Raboch und Skachova, 1965; Grabski et al., 1979).

7.2.2. Zytologische Spermogramm-Parameter und Fertilität

In der Regel besteht beim KS eine Azoospermie (Becker et al., 1966; Becker, 1972). Es gibt aber einige Veröffentlichungen, die das Vorhandensein von Spermatozoen im Ejakulat von Klinefelter-Patienten zeigen. Tabelle 2 faßt die Beobachtungen von 25 Klinefelter-Patienten einschl. Mosaiken zusammen, die in ihren Ejakulaten entweder Spermatogonien, unbewegliche Spermatozoen oder sogar eine Spermatozoendichte über der normalen Grenze von 20 Mill./ml zeigten.

Tabelle 2: Literaturübersicht zum Nachweis von Spermatozoen
im Ejakulat beim Klinefelter-Syndrom

Nr.	Autor	Zahl d. Fälle	Kerngeschl. Karyotyp	Spermatozoen- dichte
1	Ferguson-Smith et al. 1957	4	+	extreme Oligozoospermie
2	Harrer 1958	1	+	einige unbewegl. Spermien
3	Niermann 1962	4	+	Spermatogenese- zellen
4	Dowling u. Knox 1963	1	XXY/XY	84 Mill. (Gesamtzahl)
5	Futterweit 1967	1	XXY	bis 2 Mill./ml
6	Foss et al. 1967	1	XXY	bis 18 Mill. (Gesamtzahl)
7	Gomez-Acebo et al. 1968	1	XXY	14 Mill./ml
8	Foss u. Lewis 1971	3 1	XXY XXY/XY	bis 24 Mill./ml bis 4 Mill./ml
9	Raboch et al. 1975	1	XXY/XY	Oligozoospermie
10	Mauss et al. 1977	1	XXY	bis 4 Mill./ml
11	Arce u. Padrón 1980	1	XXY	Oligozoospermie
12	Sterry et al. 1980	1	XXY/XY	14 Mill./ml
13	Laron et al. 1982	1	XXY	6-7 Mill./ml
14	Topper et al. 1982	1	XXY	30 Mill./ml
15	Schill et al. unveröffentlicht	2	XXY	<1 Mill./ml

Auch einige Fälle von Vaterschaften bei Männern mit Klinefelter-Syndrom sind in der Literatur beschrieben (Tabelle 3): So wurde in einer persönlichen Mitteilung von FROLAND und ULLRICH (nach Court-Brown et al., 1964) für einen Patienten mit dem Mosaik 46,XY/47,XXY die Vaterschaftswahrscheinlichkeit aufgrund von blutgruppenserologischen Untersuchungen mit 6 : 1 angegeben. DOWLING und KNOX (1963) veröffentlichten einen Fall von Fetischismus/Transvestismus; der Patient, der in 45 % der Zellen die Gonosomenformel XXY aufwies, war Vater von 3 Knaben und die entsprechenden Blutgruppenuntersuchungen sprachen für die Vaterschaft. Der von KAPLAN und Mitarbeiter (1963) mitgeteilte Fall einer siebenfachen Vaterschaft bei einem 70jährigen Mann mit dem Karyotyp 47,XXY klingt sehr unwahrscheinlich und ist nicht näher nachgeprüft worden, weshalb LENNOX (1963) in einem Brief an den "Lancet" seine Zweifel äußerte und von 4 Fällen mit Klinefelter-Syndrom berichtete, wo die Vaterschaft widerlegt werden konnte. COURT-BROWN et al. (1964) beschrieben einen schizophrenen Patienten (Karyotyp 46,XY/47,XXY), Vater eines Sohnes und einer Tochter. Die Blutgruppenuntersuchungen ergaben eine Vaterschaftswahrscheinlichkeit von 10 : 1 bzw. 13 : 1. Bei der von WARBURG (1963) mitgeteilten Zeugungsfähigkeit eines Patienten mit dem Mosaik XXY/XY wird die Wahrscheinlichkeit der Vaterschaft aufgrund eines erbbiologischen und blutgruppenserologischen Gutachtens mit 10 : 1 angegeben. Bei der von OVERZIER (1964) mitgeteilten Beobachtung einer Vaterschaft handelt es sich ebenfalls um ein Mosaik vom Typ XXY/XY. Es wird von einem 45jährigen Patienten berichtet, dem als 35jährigem in einem Scheidungsverfahren nach einer ausführlichen humangenetischen Untersuchung eine Vaterschaft zugesprochen wurde. Detailliertere Angaben zu diesem Fall sind allerdings in dieser Publikation nicht dargestellt worden. In einer Kasuistik beschrieben LARON und Mitarbeiter (1982) einen Patienten mit Karyotyp 47,XXY (in 100 % der Leukozytenkulturen). Die Vaterschaft wurde durch Typisierung von Untergruppen des HLA-Systems bestätigt. Das Kind des Patienten zeigt eine normale Entwicklung und weist den Chromosomensatz 46,XY auf.

Tabelle 3: Literaturübersicht zum Nachweis von Nachkommen beim Klinefelter-Syndrom

Nr.	Autor	Karyotyp	Zahl der Kinder	Vaterschaftsnachweis	Angegebene Vaterschaftswahrscheinlichkeit
1	Froland u. Ullrich 1962	XXY/XY	1 Junge	Blutgruppenserologisches Gutachten	6 : 1
2	Dowling u. Knox 1963	XXY/XY	3 Jungen	Blutgruppenserologisches Gutachten	
3	Kaplan et al. 1963	XXY	7	Kein Nachweis	
4	Warburg 1963	XXY/XY	1 Junge	Blutgruppenserologisches u. erbbiologisches Gutachten	10 : 1
5	Court-Brown et al. 1964	XXY/XY	1 Junge 1 Mädchen	Blutgruppenserol. Gutachten	10 : 1
6	Overzier 1964	XXY/XY	1	Blutgruppenserol. Gutachten Kein Nachweis	13 : 1
7	Laron et al. 1982	XXY	1 Junge	Typisierung von Blutgruppen des HLA-Systems	

7.2.3. Biochemische Spermiogramm-Parameter

In der Literatur gibt es bisher nur wenige Berichte über biochemische Seminalplasma-Komponenten beim KS (Tabelle 4). Das in hohen Konzentrationen im Nebenhoden vorkommende Carnitin, Kofaktor bei der Fettsäureoxidation, und Acetylcarnitin wurden signifikant erniedrigt (70 bzw. 40 $\mu\text{mol/l}$) bei zwei Klinefelter-Patienten im Vergleich zu sieben Probanden mit Normozoospermie (417 bzw. 273 $\mu\text{mol/l}$) von LEWIN und Mitarbeiter (1981) gefunden. Das Gesamtcarnitin war ebenfalls beträchtlich erniedrigt (110 $\mu\text{mol/l}$) im Vergleich mit einer Kontrollgruppe (693 $\mu\text{mol/l}$). Dies bedeutet eine hohe Androgenabhängigkeit des primär in der Leber synthetisierten Carnitins, das aus der Blutzirkulation aktiv in das Lumen des Nebenhodens sezerniert wird. Diese Ergebnisse wurden kürzlich durch MENCHINI-FABRIS und Mitarbeiter (1983) bestätigt, die eine signifikante Abnahme der freien Carnitinspiegel im Seminalplasma von sieben Klinefelter-Patienten (196,8 $\mu\text{mol/l}$) gegenüber zehn fertilen Probanden (817 $\mu\text{mol/l}$) nachwiesen.

Quantitative Cholesterinbestimmungen im Seminalplasma beim KS wurden von MOON und BUNGE (1970) und UMAPATHY und Mitarbeiter (1980) berichtet. Es gab keine Unterschiede zu normalen Männern. Außerdem wurden keine Effekte auf die Cholesterinkonzentration des Seminalplasmas nach Kastration festgestellt, was belegt, daß die Cholesterinproduktion unter keinen hormonalen Einflüssen steht.

UMAPATHY und Mitarbeiter (1980) fanden in Klinefelter-Ejakulaten außerdem signifikant erhöhte Konzentrationen der Gesamtlipide, insbesondere der Mono- und Diglyceride und signifikant erniedrigte Phospholipid-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Probanden.

Der Gesamtprotein-Gehalt (Moon und Bunge, 1970) und die Fruktosekonzentration (Moon et al., 1968; Grabski et al., 1979) im Spermaplasma zeigten bei Klinefelter-Patienten keine wesentlichen Unterschiede im Vergleich zu gesunden Männern.

Schließlich wurde noch die Aktivität von verschiedenen Enzymen im Seminalplasma von acht Klinefelter-Patienten durch ISHIBE und Mitarbeiter (1971) untersucht und mit einem Kollektiv mit Normozoospermie verglichen. Die folgenden Enzyme wurden bestimmt: LDH, AP, LAP, GOT, GPT, saure Gesamt-Phosphatase und saure Prostata-Phosphatase. Es war nur eine geringe Aktivitätsminderung der LAP und sauren Prostata-Phosphatase und eine leichte Aktivitätssteigerung der LDH und sauren Gesamt-Phosphatase festzustellen. Die Enzymaktivitäten des Seminalplasmas bei Klinefelter-Patienten ergeben demnach keinen kausalen Zusammenhang mit der Infertilität dieser Patienten.

Tabelle 4: Seminalplasma-Komponenten beim Klinefelter-Syndrom
nach verschiedenen Autoren

Substanz	Vergleich mit normalen Männern	Referenz
Carnitin, Acetylcarnitin	↓	} Lewin et al., 1981 Menchini-Fabris et al., 1983
Cholesterin	●	} Moon und Bunge, 1970 Umapathy et al., 1980
Gesamtlipide	▲	
Gesamt-Phospholipide	▼	
Diglyceride	↑	
Gesamtprotein	●	Moon und Bunge, 1970
Fructose	●	} Moon et al., 1968 Grabski et al., 1979
Saure Prostata- Phosphatase	▼	} Raboch und Homolka, 1961 Ishibe et al., 1971
Saure Gesamt- Phosphatase	▲	} Ishibe et al., 1971
Alkalische Phosphatase	●	
Glutamat-Oxalacetat- Transaminase (GOT)	●	
Glutamat-Pyruvat- Transaminase (GPT)	●	
Lactatdehydrogenase (LDH)	●	
Leucinaminopeptidase (LAP)	▼	

●, kein Unterschied; ▼, geringe Abnahme; ↓, beträchtliche Abnahme
▲, leichte Zunahme; ↑, beträchtliche Zunahme

7.3. Endokrinologische Befunde

SÖRENSEN et al. (1981) fanden in ihrer Untersuchung verminderte Werte für das Testosteron (T) während der perinatalen Phase. In der präpuberalen Phase zeigen die Testosteronspiegel keine Unterschiede im Vergleich mit normalen Knaben (Topper et al., 1982). Mit Einsetzen der Pubertät bleiben die Testosteronwerte zunehmend zurück (Knorr et al., 1967) und nach dem 16. Lebensjahr ist das T signifikant erniedrigt (Wagner et al., 1976; Topper et al., 1982). Beim Erwachsenen können die Testosteronwerte jedoch innerhalb weiter Grenzen schwanken. Die verminderte oder normale Testosteronproduktionsrate zeigt nach einer Stimulation mit HCG im Vergleich zur normalen Kontrollgruppe eine weit weniger ausgeprägte Steigerung für T (Paulsen et al., 1968; Ruder et al., 1974) und Dihydrotestosteron (DHT) (Forti et al., 1978), was für eine beschränkte Sekretionskapazität der Leydig-Zellen spricht. Bis zum Alter von 12 Jahren fällt der Testosteronanstieg nach HCG jedoch normal aus (Topper et al., 1982). Der verminderte T-Anstieg ist beim HCG-Test besonders augenscheinlich bei substituierten Klinefelter-Patienten; nach Ansicht der Autoren könnte eine Langzeittherapie mit T zu einer solchen Minderung der Reservekapazität der Leydig-Zellen führen (Fukutani et al., 1983). Während beim HCG-Test in der normalen Kontrollgruppe die Maximalwerte für 17-OHP bzw. 17-OHP/T 24 Stunden und die niedrigsten 72 Stunden post injectionem erreicht wurden, zeigte die Klinefelter-Gruppe erst 72 Stunden nach der HCG-Injektion den höchsten Anstieg für 17-OHP und 17-OHP/T, wohingegen der maximale T-Spiegel in beiden Gruppen erst nach 72 Stunden festgestellt wurde (Smals et al., 1981). Abweichend vom Kontrollkollektiv waren also bei den Klinefelter-Patienten die Werte für 17-OHP und Testosteron 48 sowie 72 Stunden post injectionem positiv korreliert; die Autoren schlossen daraus, daß beim KS durch den persistierenden Hypergonadotropismus die Leydig-Zellen chronisch desensibilisiert sind. Eine normalerweise vorhandene Altersabhängigkeit bei Plasmatestosteronbestimmungen konnten RABOCH und Mitarbeiter (1975) bei ihren Untersuchungen an 105 Klinefelter-Kranken nicht

feststellen. Der normale circadiane Testosteron-Rhythmus ist dagegen auch beim KS existent (Smals et al., 1974). Einige Autoren (Stewart-Bentley und Horton, 1973; Smals et al., 1981) diskutierten einen auf Enzymmangel ruhenden Androgensynthesestop zwischen 17-OHP und T, da sie erhöhte Werte für das Verhältnis 17-OHP/T nachweisen konnten. Einer solchen Interpretation widersprechen die Untersuchungen von FORTI und Mitarbeiter (1978), die weder für 17-OHP noch für das Verhältnis T/17-OHP signifikante Unterschiede zu einem Kontrollkollektiv zeigen konnten. Eine erhöhte Konversion von Testosteron zu Östradiol in den Testes von Klinefelter-Patienten wurde beschrieben (Gabilove et al., 1980).

Präpuberal weist das KS normale Werte für FSH und LH auf (De Behar et al., 1975). Vom Zeitpunkt der Pubertät an ist die Gonadotropinausscheidung erhöht (Topper et al., 1982). In einzelnen Fällen wurden jedoch auch normale oder sogar herabgesetzte Gonadotropinspiegel gefunden (Nistal et al., 1980). Die Gonadotropinantwort beim präpuberalen Klinefelter-Patienten auf LH-RH entspricht der normaler Knaben (De Behar et al., 1975). Beim erwachsenen Klinefelter-Patienten fanden CHEIKH und Mitarbeiter (1981) nach Stimulierung mit LH-RH eine erhöhte und prolongierte Ausschüttung für LH und FSH. Nach einer intramuskulären Testosteron-Injektion ist bei Klinefelter-Patienten nur eine transitorische und leichte Suppression der Serumgonadotropine zu verzeichnen, während beim normalen Mann eine steile Suppression zu beobachten ist (Fukutani et al., 1974). Vermutlich ist die Schwelle für die Suppression von FSH und LH beim KS erhöht (Wang et al., 1975).

Die Plasma-Prolaktinspiegel sind im Normbereich (Hagen et al., 1974; Wagner et al., 1976; Dickerman et al., 1981). Der Prolaktinanstieg nach TRH-Stimulierung ist bei Klinefelter-Patienten normal (Cheikh et al., 1981) oder erhöht (Dickerman et al., 1981). Nach Vorbehandlung mit T erfolgt bei euthyreoten Klinefelter-Patienten auf die intravenöse Injektion mit TRH jedoch ein überschießender Anstieg des Serum-PRL (Cheikh et al., 1981).

Da auch Östrogene zu einer Erhöhung der PRL-Sekretion führen (Yen et al., 1974), könnte eine gesteigerte Konversion von Androgenen zu Östrogenen eine Rolle spielen bei dieser variablen Antwort.

Die Basalwerte für TSH sowie der Anstieg auf eine Stimulierung mit TRH sind beim KS nicht different im Vergleich zu einer normalen Kontrollgruppe (Yap et al., 1978); auch das Serum-thyroxin (T_4) liegt im normalen Bereich (Dickerman et al., 1981). Beim Plasma-Ostradiol (E_2) wurden erhöhte Werte beim KS festgestellt (Wang et al., 1975; Forti et al., 1978; Frick, 1980).

Einen Überblick einiger gefundenen Hormonwerte beim KS vermitteln die Tabellen 5 und 5 a.

Tabelle 5: Hormonwerte beim Klinefelter-Syndrom
nach verschiedenen Autoren

Nr.	Autor	Zahl der Fälle	Prolaktin	Östradiol
1	Hagen et al. 1974		13,5 ng/ml	
2	Wang et al. 1975	19		34 pg/ml
3	Forti et al. 1978	15	8,9 $\pm$ 5,8 ng/ml	2,8 $\pm$ 0,9 ng/100 ml
4	Frick 1980	10		31,70 $\pm$ 16,34 pg/ml
5	Dickerman et al. 1981		9,4 $\pm$ 4,1 ng/ml	

Tabelle 5 a: Hormonwerte beim Klinefelter-Syndrom nach verschiedenen Autoren

Nr.	Autor	Zahl der Fälle	LH	FSH	T
1	Paulsen et al. 1968	25	--	--	0,28 µg%
2	Smals et al. 1974	25	--	--	290+141 ng/100 ml
3	Raboch et al. 1975	90	--	--	4,46 ng/ml
4	Wang et al. 1975	19	7,8 mIU/ml	29,4 mIU/ml	3,16 ng/ml
5	Forti et al. 1978	15	6,9+3,0 ng/ml	19,6+8,2 ng/ml	276+156 ng/100 ml
6	Schiavi et al. 1978	14	9,1 mIU/ml	15,5 mIU/ml	5,31 ng/ml
7	Grabski et al. 1979	64	43,6+10,9 mU/ml	37,9+11,7 mU/ml	4,8+2,3 ng/ml
8	Frick 1980	10	16,49+7,28 ng/ml	22,50+7,98 ng/ml	2,96+2,27 ng/ml
9	Ralph et al. 1980	7	64+30 mIU/ml	50+10 mIU/ml	361+162 ng/dl
10	Åbyholm u. Stray-Pedersen 1981	15	2,81 ng/ml	6,2 ng/ml	12,75 nmol/l

8. Seltene Organbefunde

Entwicklungsstörungen des Membrum virile, wie z. B. eine Hypospadie bzw. Epispadie, sind sehr selten mit dem KS vergesellschaftet (Raboch, 1975). Häufiger ist dagegen das KS mit einem Maldescensus testis kombiniert (Beierdörffer und Schirren, 1977; Szczepski et al., 1980; Topper et al., 1982). BEIERDÖRFFER und SCHIRREN (1977) konnten bei einer Untersuchung von 85 Klinefelter-Patienten sechsmal (7,05 %) einen bilateralen und fünfmal (5,88 %) einen unilateralen Kryptorchismus beobachten.

Ein weiteres fakultatives Symptom sind Ulcera crurum, deren Pathogenese bisher nicht eindeutig geklärt werden konnte (Hofmann und Wang, 1975; Howell, 1978). Augenscheinlich ist dabei der frühzeitige Beginn in der dritten Lebensdekade. Bei der Manifestation der Ulcera könnten vasculäre Erkrankungen eine Rolle spielen (Monk, 1982). So diagnostizierte BECKER (1972) bei 20 % seiner Klinefelter-Patienten eine Varikosis.

Diabetes mellitus kommt unter Klinefelter-Patienten und ihren Eltern öfter vor als in der Allgemeinbevölkerung (Becker et al., 1966; Menzinger et al., 1966; Nielsen, 1966; Wais und Salvati, 1966). Der Diabetes beim KS zeigt gewöhnlich einen milden Verlauf.

Eine erhöhte Inzidenz von restriktiven Lungenerkrankungen beim Klinefelter-Syndrom wurde festgestellt (Varkey und Funahashi, 1982).

Manchmal können ophtalmologische Befunde erhoben werden wie z. B. ein Astigmatismus oder eine exzessive Myopie; vereinzelt wurden Augenleiden wie die Retinitis pigmentosa (Molnar, 1970) und Kolobome der Uvea (Francois et al., 1970) beschrieben.

9. Tumoren

Eine vermehrte Morbidität an Mammakarzinomen bei Klinefelter-Patienten wurde diskutiert (Becker, 1972). Die hohe Inzidenz von Brustkrebs, etwa 20mal häufiger als beim normalen Mann, wird erklärt durch die Anwesenheit von zwei X-Chromosomen sowie durch die Gynäkomastie; daneben könnte auch eine hormonale Alteration eine Rolle spielen. MIES und Mitarbeiter (1982) wiesen in diesem Zusammenhang auf die Möglichkeit hin, daß durch die Behandlung mit T und die gesteigerte Konversion von T zu Östradiol die Entwicklung eines Mammakarzinoms begünstigt werden könnte. Neben Brustdrüsenkarzinomen (Becker, 1972; Mies et al., 1982) wurden noch Retikulumzellensarkome (Mac Sween, 1965), Teratome (Overzier, 1964; Gustavson et al., 1975), Seminome (Isurugi et al., 1977) und Leukämien (Kemp et al., 1961; Muts-Homsma et al., 1981) beschrieben. Als prädisponierende Faktoren für eine evtl. vorhandene verstärkte Tumorneigung werden immunologische und endokrinologische Ursachen sowie eine erhöhte Virusempfindlichkeit in die kausalen Überlegungen einbezogen.

10. EEG-Untersuchungen

Relativ häufig werden bei Klinefelter-Patienten elektroencephalographische Grenzbefunde und pathologische Veränderungen vorgefunden, die aber meist als leicht einzuordnen sind und keine krankheitsspezifischen Kriterien ergeben (Dumermuth, 1961; Nielsen und Tsuboi, 1974).

11. Doppelte Aneuploidien

In seltenen Ausnahmefällen kann das KS in Verbindung mit einer numerischen Autosomen-Aberration auftreten. Bekannt wurden die Kombinationen KS und Trisomie 13 (Ebbin et al., 1972), KS und Trisomie 18 (Bach et al., 1973), KS und Trisomie 21 (Pfeiffer, 1964).

12. Klinefelter-Varianten

Die unter dieser Bezeichnung zusammengefaßten chromosomal bedingten andrologischen Störungen sind extrem selten und haben mit dem klassischen KS die Kardinalsymptome Mikroorchie, Azospermie, hodendegenerative Alterationen und Polysomie des X-Chromosoms gemeinsam. Zellkernmorphologisch und zytogenetisch unterscheiden sie sich durch die Zahl der jeweils zusätzlich vorhandenen X- bzw. Y-Chromosomen, wobei phänotypisch mit der Vermehrung der X-Chromosomen die mit dem klassischen KS fakultativ assoziierten Stigmata an Art und Umfang zunehmen und zusätzlich noch multiple Mißbildungen auftreten. Die höheren Polysomien haben eine verminderte Lebenserwartung und werden meist nur im Kindesalter und, soweit sie ein höheres Lebensalter erreichen, unter hospitalisierten Oligophrenen gefunden. Die Beobachtung unter diesen selektierten Gruppen und die kleine Anzahl von Einzelkasuistiken erlauben keine Aussage über die Häufigkeit dieser Varianten. Ursächlich werden meiotische Non-disjunctions bei der Mutter und/oder beim Vater sowie sukzessive postzygotische mitotische Non-disjunctions diskutiert. Die verschiedenen Formen in dieser Gruppe haben ebenso wie das klassische KS ein stets eindeutig männlich differenziertes Genitale und sind nicht zum Hermaphroditismus zu zählen. Nachfolgend seien die wichtigsten Formen der Klinefelter-Gruppe und ihre klinischen Besonderheiten kurz erwähnt:

12.1. 48,XXXY-Syndrom

Die Literatur läßt einen eigenen Phänotyp dieser Chromosomenaberration nicht erkennen. Klinisch scheint dieser Typ eine Mittelstellung zwischen dem klassischen KS und dem 49,XXXXY-Syndrom einzunehmen. Eine Gynäkomastie ist häufiger, aber keineswegs obligat vorhanden. Die multiplen Abartungen betreffen vor allem das Knochensystem (Kurschat et al., 1972) Psychopathologische Phänomene und Intelligenzdefekte sind stärker betont. Die eigenartige Physiognomie und eine disproportionierte

Makromelie vermitteln einen plumpen Eindruck (Pfeiffer et al., 1973).

12.2. 48,XXYY-Syndrom

Die Patienten sind übergroß und weisen zum Teil akromegale Züge auf. Neben der radioulnaren Synostose, die früher als die typische Skelettanomalie des "2X-2Y-Syndroms" angesehen wurde, können noch eine Reihe von fakultativen Befunden, die jedoch keine für das Syndrom pathognomonischen Störungen darstellen, erhoben werden, wie z. B. Schädeldeformitäten, Wirbelsäulendeformierungen, Subluxationen der Schulter, Femurkopfverformungen, Digitus malleus, Krallenzeh, Pes equinovarus, Pes planus, Genu valgum und Epilepsien (Hornstein et al., 1974). Die Patienten sind meist geistig retardiert. Das Syndrom schließt aber ein normales oder sogar überdurchschnittliches Intelligenzniveau nicht aus (Sachse et al., 1967). Die psychosozialen Auffälligkeiten (Aggressivität, Kriminalität, sexuelle Deviation und schlechte soziale Anpassung) und auch die Hypersomie lassen nosologische Anklänge an die reinen Polysomien des Y-Chromosoms erkennen.

12.3. 49,XXXXY-Syndrom

Die klinische Symptomatik ist recht auffällig und manifestiert sich im frühen Lebensalter. Ein obligates Leitsymptom ist u. a. die erhebliche Oligophrenie (Imbezillität bis Idiotie) (Prader et al., 1964). Die eigenartige faziale Dysmorphie (tiefstehende Ohren, trapezoide Mundform, Ptosis, Epicanthus), der Minderwuchs und die Mikrocephalie sind weitere wichtige Merkmale. In der Regel ist die Muskulatur ausgesprochen hypoton. Zu den häufigsten, vor allem am Unterarm und an der Hand vorkommenden Skelettmißbildungen gehören die Klinodaktylie oder Brachyphalangie des 5. Fingers und ein kolbig verdicktes proximales Ulnaende, das meist eine radioulnare Synostose mit einer Supinationshemmung bildet (Terheggen et al., 1973). An der

unteren Extremität sind etwas seltener knöcherne Mißbildungen wie eine Coxa valga, ein Genu valgum, ein Pes plano-valgus oder Pes calcaneus zu beobachten. Zur Semiologie dieser Klinefelter-Variante gehören außerdem folgende mehr oder weniger häufig auftretende Anomalien: Hypertelorismus, Strabismus, Prognathie, Vitium cordis congenitum insbesondere Ductus Botalli apertus, Pterygium colli, Cheilognathopalatoschisis, Lordose, Skoliose, Hyperostose der Schädelkalotte, Scapulae allatae, Malayenfuß, Penishypoplasie, Palmure, Scrotum bipartum, fehlender Descensus testis.

13. Diagnose

Pränatal kann die fetale Chromosomenkonstitution bereits in der 14. bis 16. Schwangerschaftswoche durch eine Amniozentese bestimmt werden. Beim Vorliegen eines Klinefelter-Syndroms ist eine Indikation zur Interruptio graviditatis nach § 218 jedoch nicht gegeben. Da keine Therapie vor der Pubertät bei Klinefelter-Patienten erforderlich ist, ist ein diagnostisches X-Chromatin-Screening-Programm bei der Geburt nicht notwendig und für eine selektionierte Anwendung cytogenetischer Untersuchungen fehlen sichere klinische Hinweissymptome. Eine somatoskopische Blickdiagnose wie beim Down-Syndrom ist nicht möglich. Die postpubertären Auffälligkeiten dieser Erkrankung fehlen im Kindesalter gänzlich. Aus diesen Gründen wird die Krankheit vor der Pubertät so gut wie nie erkannt, es sei denn, daß eine Häufung unspezifischer dysmorpher Merkmale eine Chromosomenanalyse indizieren und so zufällig zur Aufdeckung des Syndroms führen. In der pädiatrischen Sprechstunde stellen die relative Langbeinigkeit, ein nicht deszendierter Hoden und ein femininer Einschlag gewisse Verdachtsmomente dar und lancieren so frühzeitig die für die Erkennung der Krankheit notwendigen Untersuchungen. Nach LARON und HOCHMAN (1971) ist das Hodenvolumen beim präpuberalen KS bereits vermindert und als diagnostisches Zeichen verwertbar. Insgesamt sind die in der Kindheit diagnostizierten Klinefelter-Fälle jedoch große Ausnahmen.

Meistens kommen die Patienten dann erst im Erwachsenenalter in das Blickfeld des Arztes wegen Kinderwunsch, frühzeitigem Nachlassen der Libido und Potentia coeundi oder wegen einer Gynäkomastie. Da auch beim Erwachsenen die Diagnose nicht prima vista gestellt werden kann, ist bei einem entsprechenden Verdacht folgendes diagnostisches Vorgehen indiziert: 1. Spermiogramm, 2. Kerngeschlechtsdiagnostik, 3. Chromosomenanalyse. Die histologische Untersuchung des Hodenparenchyms wird heutzutage bei dieser Erkrankung nicht mehr als wesentliches diagnostisches Element angesehen und ist deshalb obsolet. Bei über 90 % der Fälle wird das KS nicht entdeckt.

14. Differentialdiagnose

Eine Vielzahl von Krankheitsbildern mit unterschiedlicher Ätiologie sind vom KS differentialdiagnostisch abzugrenzen. Bei den nachfolgend aufgezählten Erkrankungen bestehen, abgesehen vom Syndrom der XX-Männer, durchwegs normale männliche Chromosomenverhältnisse.

- Primäre Hypogonadismusformen entzündlicher, toxischer, posttraumatischer oder heredodegenerativer Genese.
- Sertoli-cell-only-Syndrom (Germinalzellaplasie oder Del-Castillo-Syndrom) mit primär anlagemäßigem Fehlen des Keimepithels und der Spermiogenese bei Anwesenheit von Sertoli-Zellen, Sklerose der Tubuli seminiferi, hypoplastischen Hoden.
- Heller-Nelson-Syndrom mit Hodenhypoplasie, Azoospermie, Hyalinisation der Tubuli seminiferi, Hypergonadotropinurie, Gynäkomastie verschieden starker Ausprägung, normaler oder verminderter 17-Ketosteroidsekretion.
- Reifenstein-Syndrom mit perineoskrotaler Hypospadie, post-puberaler Hodenatrophie und ausgeprägter, persistierender Gynäkomastie; dieser erblichen Erkrankung liegt biochemisch eine partiell gestörte DHT-Bindung zugrunde.
- Kallmann-Syndrom mit eunuchoidem Hochwuchs, starker Verzögerung der Pubarche, genitalem Infantilismus, Aplasie der Leydig-Zellen und Anosmie durch Aplasie des Bulbus olfactorius;

fehlende Gonadotropin- und verminderte 17-Ketosteroidausscheidung.

- XX-Männer-Syndrom mit männlichem Körperbau, wenig ausgeprägten sekundären Geschlechtsmerkmalen, verminderter Androgenproduktion und erhöhten Gonadotropinspiegeln; oft besteht eine Gynäkomastie; die Patienten sind steril.
- Hypogonadismus mit tubulärer Fibrose (früher auch als "falsches" chromatinnegatives Klinefelter-Syndrom bezeichnet); disproportionierter Körperbau, eunuchoider Züge und Gynäkomastie können verschieden stark ausgeprägt sein; hormonal besteht eine hypergonadotrope Situation; Testeshypoplasie, Azoospermie und sklerosierende Hodenveränderungen sind typisch; das Krankheitsbild manifestiert sich zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt; die Ätiologie scheint verschieden zu sein; familiäres Vorkommen wurde beschrieben.

15. Behandlung

Eine ätiotrope Therapie beim Klinefelter-Syndrom ist nicht möglich. Wegen der sich zu erwartenden Steroidmangelosteoporose ist bei Klinefelter-Patienten mit testikulärem Androgendefizit eine frühzeitige hormonale Substitutionstherapie indiziert. Appliziert wird ein Testosterondepotpräparat - in der Regel alle drei bis vier Wochen 250 mg Testosteron-Önanthrat bzw. eine individuelle optimale Dosierung nach hormonanalytischen Kontrolluntersuchungen. Die früher übliche perorale Therapie mit synthetischen Testosteronpräparaten (Fluoxymesteron, Methyltestosteron) hat den Nachteil einer geringeren Wirkung, verursacht höhere Kosten und birgt das Risiko einer toxischen Leberparenchymschädigung in sich. Bei dem Pharmakon Testosteronundecanoat ist eine cholestatische Hepatose nicht mehr zu befürchten, da es unter Umgehung des Pfortaderkreislaufs über die Lymphbahnen in die Zirkulation gelangt; bei zuverlässigen Patienten kann es zur peroralen Medikation in Frage kommen. Gewöhnlich nach Abschluß des Knochenwachstums, spätestens jedoch mit dem 25. Lebensjahr sollte die Androgenmangel-

substitution beginnen und zeitlebens fortgesetzt werden. Für die lebenslange Therapie sind die Patienten zu motivieren. Im allgemeinen wird die Behandlung gut vertragen und bewirkt eine Phänotypkorrektur. Die demaskulinisierende Wirkung des Androgenausfalls wird gestoppt und eine Zunahme des Bartwuchses und der Körperbehaarung, ein Verschwinden von femininen Körperkonturen und eine verstärkte Muskelentwicklung erreicht; eine Zunahme des Seminalvolumens und eine Vergrößerung des Membrum virile um 1 bis 3 cm ist möglich, aber eine Involution der Brustdrüse oder deren histologische Veränderung ist nicht zu erwarten, ebenso bleiben Größe und Konsistenz der Hoden unbeeinflusst (Becker, 1972). Das Allgemeinbefinden wird verbessert, Antrieb und körperliche Aktivitäten werden gesteigert. WU und Mitarbeiter (1982) beschrieben eine Zunahme der sexuellen Aktivität nach Testosteronundecanoat. Wegen einer möglichen aphrodisischen Wirkung wird bei ausgeprägtem Schwachsinn von einer Hormongabe abgeraten (Becker, 1972). RINIERIS und Mitarbeiter (1979) berichteten von einer erfolgreichen Testosteron-Behandlung in hoher Dosierung bei zwei Klinefelter-Patienten mit depressiven Symptomen. Neben einer Hormontherapie ist bei leichten Depressionen und bei den bereits erwähnten Unsicherheits- und Angstgefühlen auch eine stützende Psychotherapie angebracht. NIELSEN (1977) hält bei den Klinefelter-Patienten wegen ihrer unreifen Persönlichkeit und ihrer Tendenz zu Konversionsreaktionen eine Rehabilitation auch nach geringfügigen Erkrankungen und Bagateltraumen für sehr wichtig.

Zur symptomatischen Therapie gehört in schweren Fällen auch eine operativ-kosmetische Korrektur der Gynäkomastie, die zum einen als Vorbeugung zur Verhütung eines Mammakarzinoms angesehen werden kann, zum andern den Betroffenen hilft, psychische Probleme besser zu überwinden. Das kosmetische Resultat der Operation ist sehr gut, wobei nur eine kleine, kaum sichtbare Narbe zurückbleibt. Auch die Implantation von Silikonprothesen als Hodenersatz in das Skrotum mag in vereinzelt Fällen dazu beitragen, psychische Schwierigkeiten leichter zu verkraften. Bei dringendem Kinderwunsch sollten auch die Möglichkeiten einer heterologen

Insemination und Adoption in das ärztliche Gespräch mit einbezogen werden. Eingehende Beratungen bezüglich Berufswahl erscheinen wünschenswert. Die Patienten sind vom Militärdienst zu befreien.

16. Übersicht

Eine schematische Darstellung charakteristischer Symptome beim Klinefelter-Syndrom gibt die Tabelle 6.

Tabelle 6: Überblick der wichtigsten Merkmale beim KS

Lebensalter	Obligatorische Symptome	Fakultative Symptome
Kindheit		Verzögerte Sprachentwicklung Überdimensionierte untere Extremität Descensus testis incompletus Reduziertes Hodenvolumen
Pubertät	Beginnende histopatholog. Hodenveränderung	Entwicklungsverzögerungen Eunuchoider Proportionen Stammfettsucht
Postpubertät	Rudimentäre Hoden Histologischer Nachweis fehlender bzw. verringerter Spermatogenese Infertilität (?)	Azoospermie..... 92 % * Erhöhte Gonadotropine..... 75 % * Spärlicher Bartwuchs..... 72 % * Verminderte Libido und/oder sexuelle Potenz..... 66 % * Verringerte Schambehaarung.. 61 % * Erniedrigtes Testosteron.... 60 % * Spärliche Achselbehaarung... 46 % * Gynäkomastie..... 45 % * Eunuchoider Hochwuchs..... 37 % ** Mikropenis..... 14 % ** Weibliche Pubes Weiblicher Fettverteilungstyp Adipositas Varicosis Ulcera crurum Diabetes mellitus Erniedrigter Verbal-IQ Adynamie Psychische Infertilität Psychosexuelle Störungen
Ab 40. Lebensjahr		Osteoporose Prämatüre Seneszenz

* von PAULSEN et al. (1968)

** von GRABSKI et al. (1979)

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Material und Methoden

Von den insgesamt 22 Patienten mit gesichertem KS aus der andrologischen Sprechstunde der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München der letzten 8 Jahre konnten 13 Patienten nachuntersucht werden. Die Inzidenz für diese Erkrankung war 1 : 441. Das Lebensalter dieser Patienten betrug 19 - 46 Jahre (Mittelwert $34,3 \pm 8,9$ Jahre). 6 Patienten erhielten eine Androgensubstitution mit Testosteronönanthate, 100 - 250 mg alle 3 - 4 Wochen. Ein Patient wurde oral substituiert mit täglich 160 mg Testosteronundecanoat. Bei den anderen Patienten wurde keine Substitutionstherapie durchgeführt.

Alle Patienten wiesen Barrkörperchen auf. Die Chromosomenanalyse aus Lymphozytenkulturen bestätigte das Vorhandensein eines zusätzlichen X-Chromosoms.

An endokrinologischen Parametern * wurden FSH, LH, T und PRL im Serum radioimmunologisch bestimmt. Beim GnRH-Funktionstest (100 µg GnRH i. v.) wurde zur Bestimmung der Stimulationskapazität des Hypophysenvorderlappens der 30 Minutenwert für FSH und LH herangezogen. Die Blutproben wurden zwischen 9.00 und 11.00 Uhr abgenommen. In allen Fällen lag die letzte Testosteronmedikation mindestens 5 Wochen zurück.

An klinischen Parametern wurden bei der Nachuntersuchung Körpergröße, Gewicht, Habitus, Behaarungstyp, Penis, Hoden, Nebenhoden, Ductus deferens und Prostata beurteilt; außerdem wurde auf das Vorliegen einer Varicozele oder Gynäkomastie geachtet. Eine umfassende psychosexuelle und sozialmedizinische Exploration wurde erhoben.

* Die Untersuchungen wurden freundlicherweise am Institut für klinische Chemie (Direktor: Prof. Dr. Knedel) der LMU München durchgeführt.

Bei der Nachuntersuchung wurde eine Spermaanlyse (sexuelle Karenz 5 - 10 Tage) durchgeführt, wobei folgende Parameter bestimmt wurden: Viskosität, pH-Wert, Anzahl der Spermatozoen bzw. Spermatogenezellen/Präparat, Beurteilung des Vorhandenseins von Bakterien und Leukozyten. Die Seminalplasmafructose wurde enzymatisch gemessen nach NENNSTIEL und ALICH (1969). Folgende Proteine im Seminalplasma wurden quantitativ durch radiale Immundiffusion (Schill und Schumacher, 1973) bestimmt: Albumin, Transferrin, Alpha₁-Antitrypsin, Alpha₁-Antichymotrypsin, saures Alpha₁-Glykoprotein, IgG und IgA. Für die Herstellung der Standardkurven wurden Standardproteine und Antiseren der Behringwerke Marburg verwendet. Semin in wurde nach FRITZ und Mitarbeiter (1972) und das BAEE-spaltende Enzym nach SCHILL (1973) bestimmt. Bei letzterem wurde das Spermaplasma ohne Ansäuerung direkt in den BAEE/ADH-Test eingesetzt. Die Aktivität der sauren Phosphatase wurde nach HEITE und WETTERAUER (1979) gemessen. Lysozym wurde nach SCHILL und SCHUMACHER (1972) bestimmt mit Berechnung der Konzentration in mg % Hühnereiweiß-lysozymäquivalent. Kallikrein wurde radioimmunologisch (Mann et al., 1980) gemessen; menschliches nieder- und hochmolekulares Kininogen wurden nach einem neuentwickelten Elisa bestimmt (Müller-Esterl et al., in Vorbereitung). Die Relaxin-Konzentration im Seminalplasma wurde mit dem heterologen Radioimmunoassay (O'Byrne und Steinitz, 1976) mit porcine Relaxin als Standard bestimmt, und die Berechnung erfolgte in ng/ml porcine Relaxin-Äquivalent. Angiotensin-converting enzyme (ACE) wurde nach CUSHMAN und CHEUNG (1971) mit dem synthetischen Substrat Hippuryl-His-Leu gemessen. Die Bestimmung der Gesamteiweiß-Konzentration im Seminalplasma erfolgte nach der Biuret-Methode.

Alle spermatologischen und endokrinologischen Befunde der Klinefelter-Patienten wurden mit gesunden Männern verglichen, die normale Hormonwerte und normale Samenanalysen (Normozoospermie) zeigten.

Zur statistischen Sicherung der Unterschiede zwischen den Kollektiven wurde der unverbundene t-Test nach Student durchgeführt.

II. Ergebnisse

1. Spermatologische Befunde

Bei allen 13 Patienten konnte eine Spermaanlyse durchgeführt werden. Die quantitativen Bestimmungen der Seminalplasma-Proteine waren nur bei 10 Klinefelter-Patienten möglich, da in 3 Fällen das Ejakulatvolumen nicht mehr als 0,3 bzw. 0,8 ml betrug.

1.1. Ejakulatvolumen und Spermatozoendichte

Die durchschnittliche Ejakulatmenge der Klinefelter-Patienten betrug $2,1 \pm 1,2$ ml und war im Vergleich zum Normalkollektiv hochsignifikant vermindert. Bei 5 Patienten (38,5 %) ergab die Ejakulatuntersuchung eine Hypospermie (unter 2 ml). In 11 Fällen (84,6 %) fand sich eine Azoospermie. Eine Nekrozoospermie konnte in einem Fall (7,7 %) festgestellt werden, und in einem weiteren Fall wurde eine Spermatozoenzahl von 0,94 Mill./ml nachgewiesen, wovon nur 10 % mäßig beweglich und nur 40 % morphologisch normal konfiguriert waren. Eine Viskosipathie wurde in 4 Fällen (30,8 %) festgestellt (s. Tab. 7 und 8).

1.2. Fructose und pH-Wert

Die Ejakulatfructose zeigte bei den Klinefelter-Patienten mit dem Durchschnittswert von $3,1 \pm 1,2$ mg/ml keinen auffälligen Unterschied zur normalen Kontrollgruppe. Auch der durchschnittliche pH-Wert, der $7,5 \pm 0,4$ betrug, differierte nicht wesentlich zwischen den beiden Vergleichsgruppen (KS und Normozoospermie) und kann gut in den normalen Bereich eingeordnet werden (s. Tab. 7 und 8).

1.3. Seminalplasma-Proteine, -enzyme und -hormone

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den Tabellen 9 - 15 dargestellt. Bei den quantitativen Bestimmungen von Albumin, IgG, IgA, saurem Alpha₁-Glykoprotein, SP, Lysozym, ACE, RXN, Alpha₁-Antichymotrypsin, des Gesamteiweißes und des Gesamt-Kininogens waren gegenüber dem Vergleichskollektiv keine wesentlichen Unterschiede festzustellen. Die Messung der Konzentrationen

von Alpha₁-Antitrypsin, Kallikrein und LMW Kininogen ergab zur Kontrollgruppe zwar eine augenscheinliche Erhöhung, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Dagegen konnte bei den Laboruntersuchungen eine statistisch hochsignifikante Erniedrigung für Transferrin, Semin, HMW Kininogen und BAGE-spaltendes Enzym beobachtet werden.

2. Hormonuntersuchungen

2.1. Testosteron

Der ermittelte Testosterondurchschnittswert betrug bei der Klinefelter-Gruppe $3,0 \pm 1,2$ ng/ml und war im Vergleich zum Normalkollektiv hochsignifikant erniedrigt; 6 Patienten (46,2 %) zeigten allerdings normale oder niedrig-normale Testosteronkonzentrationen. Eine Altersabhängigkeit der Testosteronspiegel beim KS wurde festgestellt (Tab. 16).

2.2 Gonadotropine

Der durchschnittliche Basiswert bei den Klinefelter-Patienten betrug für LH $5,4 \pm 3,6$ ng/ml und für FSH $9,4 \pm 5,9$ ng/ml; eine Gegenüberstellung dieser Befunde mit dem Vergleichskollektiv ergab hochsignifikant erhöhte Werte sowohl für LH als auch für FSH. Bei 5 Patienten (38,5 %) lag jedoch die LH-Sekretion im Normbereich und die FSH-Werte waren bei 3 Patienten (23,1 %) als normal zu bezeichnen (Tab. 16).

2.3. GnRH-Test

Bei diesem Funktionstest lagen bei den Patienten mit KS die Werte für Δ FSH 30' mit $7,6 \pm 5,0$ ng/ml und für Δ LH 30' mit $21,4 \pm 12,4$ ng/ml jeweils hochsignifikant über den normalen Vergleichswerten. Der LH-Spiegel stieg dabei auf das 5fache und der FSH-Spiegel auf das 1,8fache des Ausgangswertes an (Tab. 16).

2.4. Prolactin

Der durchschnittliche Prolactinwert der Klinefelter-Gruppe war mit $9,4 \pm 5,9$ ng/ml im Normbereich und zeigte keinen auffälligen Unterschied zum entsprechenden Durchschnittswert des normalen Kontrollkollektivs (Tab. 16).

3. Genitalstatus

Das Membrum virile war in einem Fall (7,7 %) subnormal groß. Alle 13 Klinefelter-Patienten zeigten kleine Testes mit einem mittleren Volumen von 2,9 ml auf der rechten Seite und von 3,2 ml auf der linken Seite. In 5 Fällen (38,5 %) wurde eine flache Prostata palpiert. Zweimal (15,4 %) wurde eine Varikozele (Grad I) festgestellt (Tab. 17).

4. Somatometrische Befunde, Habitus und sekundäre Sexualcharakteristika

Die durchschnittliche Körperlänge der Klinefelter-Patienten betrug $181,2 \pm 7,3$ cm, das durchschnittliche Gewicht $88,8 \pm 13,3$ kg. Eine beidseitige Gynäkomastie konnte in 8 Fällen (61,5 %) festgestellt werden; in einem Fall (7,7 %) wurde eine Lipomastie diagnostiziert. Bei keinem Patienten bestand eine einseitige Gynäkomastie. Einen weiblichen Schambehaarungstyp wiesen 4 Patienten (30,8 %) auf; in diesen 4 Fällen war die feminine Pubesbehaarung auch mit einer Gynäkomastie vergesellschaftet. Die durchschnittliche Häufigkeit der Rasuren betrug 3,5/Woche. 5 Patienten (38,5 %) gaben eine tägliche Rasur an. Bei 2 Patienten (15,4 %) fehlte der Bartwuchs. 6 Klinefelter-Patienten (46,2 %) fielen durch eine Hypersteatosis auf. Eine kongenitale Klinodaktylie wurde bei einem Patienten beobachtet; in einem anderen Fall bestand ein Pes equinovarus. Bei 3 Patienten (23,1 %) war der Stimmbruch nicht erfolgt (Tab. 18).

5. Sozialstatus

Über die Berufsangaben der in dieser Studie untersuchten Klinefelter-Patienten unterrichtet die Tabelle 19. Dreimal wurde als Beruf Kraftfahrer angegeben, dreimal Handwerker,

zweimal Landwirt, zweimal Verwaltungsangestellter und je einmal Verkäufer, Student und Hilfsarbeiter.

6. Vita sexualis

7 Patienten (53,8 %) waren verheiratet, ein Patient (7,7 %) war geschieden. Die durchschnittliche Kohabitationsfrequenz aller Patienten betrug 1,1/Woche. Einen Überblick vermittelt die Tabelle 19.

7. Geschlechtschromatintest und Chromosomenanalyse

Die Untersuchung der bukkalen Hautzellen zur Bestimmung der Barr-Bodies ergab in allen 13 Fällen einen chromatinpositiven Befund. Im Mittel wurden $17,1 \pm 16,9$ % gezählt (Grenzwerte 5 % und 64 %). In 6 Fällen (46,2 %) wurden niedrige Prozentwerte (5 - 10 %) festgestellt (Tab. 20).

Die Karyotypuntersuchungen * haben den positiven Barrtest in allen 13 Fällen bestätigt. Zwölfmal (92,3 %) ergab sich der Karyotyp 47,XXY und in einem einzigen Fall (7,7 %) fand sich eine Mixoploidie vom Typ 47,XXY/48,XXXXY. Die Struktur der Chromosomen war normal (Tab. 20).

* Die Chromosomenanalysen wurden freundlicherweise vom genetischen Labor (Leiter: Prof. Dr. Murken) der Kinderpoliklinik der LMU München durchgeführt.

Tabelle 7: SpermioGRAMMBefunde bei 13 Klinefelter-Patienten

Nr.	Patient	Volumen (ml)	Fructose (mg/ml)	pH	Spermatozoen- dichte	Physikalische Eigenschaften nach 30 Min.	Bakterien	Leukozyten pro Gesichtsfeld
1	BJ	4,0	2,40	7,7	Ø	*	+	0 - 1
2	FL	3,0	3,03	7,5	Ø	*	Ø	0 - 2
3	HL	2,0	1,76	7,5	Ø	**	Ø	0 - 1
4	JF	1,7	5,34	7,7	Ø	*	Ø	Ø
5	LU	2,8	3,09	8,0	Nekropermie	*** (Sp = 4 cm)	+	0 - 2
6	LO	2,5	1,28	7,5	Ø	*	+	2 - 4
7	PA	0,3	--	8,0	Ø	*** (Sp = 3 cm)	Ø	0 - 1
8	RM	4,0	5,20	7,2	0,94 Mill./ml	*	Ø	0 - 1
9	RH	1,5	3,41	7,2	Ø	*	Ø	0 - 1
10	SJ	2,0	2,05	8,0	Ø	*	Ø	0 - 1
11	SG	2,8	3,94	7,5	Ø	*	Ø	0 - 1
12	SH	0,8	2,50	7,2	Ø	****	+	1 - 2
13	WJ	0,3	3,12	6,4	Ø	*	Ø	Ø

$\bar{x}$ 2,1 3,1 7,5 * = flüssig
SD 1,2 1,2 0,4 ** = gallertig
SEM 0,3 0,4 0,1 *** = mäßig fadenziehend
**** = viskös
Sp = Spinnbarkeit

Tabelle 8: Gegenüberstellung der Spermiogrammbefunde aus der Kliniker-Gruppe (I) und dem Vergleichskollektiv mit Normozoospermie (II)

	I (n = 13)	II (n = 161 ^a)	p
Ejakulatvolumen (ml)	2,1 ± 1,2	4,7 ± 3,0	< 0,0005
Fructose (mg/ml)	3,1 ± 1,2	3,0 ± 1,4	> 0,25
pH	7,5 ± 0,4	7,0 ± 8,0	> 0,10
Spermatozoendichte (Mill./ml)	Azoospermie Wenige Spermatozoen in 15,4 %	42 ± 41	

^a nach Schill und Dasilva, 1983

Tabelle 9: Seminalplasmaproteine

Patientengruppe (n)	Gesamtprotein (g%)	Albumin (mg%)	Saures Alpha ₁ - Glycoprotein (mg%)	Transferrin (mg%)
Klinefelter- Syndrom (10)	3,6 ± 1,4	59 ± 21	5,9 ± 8,9	3,3* ± 0,6
Normozoospermie	4,0 ± 0,9 (8)	80 ± 82 (24) ^a	6,6 ± 13,9 (24) ^a	4,8 ± 1,2 (13)
Serumkonzentration ^b (normaler Bereich)	6,5 - 8,0	3500-5500	55 - 140	200 - 400

* p < 0,0005

^a nach Schill et al., 1980

^b nach Eberhagen, 1973

Tabelle 10: Seminalplasma-Immunglobuline

Patientengruppe (n)	IgG (mg%)	IgA (mg%)
Klinefelter- Syndrom (10)	10,2 + 3,4	2,8 + 2,6
Normozoospermie (30)	11,1 + 1,2	3,6 + 0,6
Serumkonzentration ^a (normaler Bereich)	800 - 1800	90 - 450

^a nach Eberhagen, 1973

Tabelle 11: Seminalplasma-Enzyme und Seminalplasma-Hormone

Patientengruppe (n)	Saure Phosphatase (U/ml)	Lysozym (mg%)	Angiotensin- converting enzyme (μ mol/ml/min)	Relaxin (ng/ml)
Klinefelter- Syndrom	725 $\pm$ 364 (10)	4,9 $\pm$ 2,6	3,2 $\pm$ 1,1 (10)	23,1 $\pm$ 15,0 (8)
Normozoospermie	758 $\pm$ 442 (27)	7,0 $\pm$ 4,2 (30)	2,6 $\pm$ 0,8 (26)	23,1 $\pm$ 13,7 (13)
Serumkonzentration (normaler Bereich)	$\leq$ 0,004	0,5 - 1,5	0,02 - 0,07	$\emptyset$

Tabelle 12: HMW Seminalplasma-Proteinaseinhibitoren

Patientengruppe (n)	Alpha ₁ -Antitrypsin (mg%)	Alpha ₁ -Antichymotrypsin (mg%)
Klinefelter- Syndrom (10)	21,6 ± 14,9 [*]	4,6 ± 3,1
Normozoospermie (40) ^a	10,2 ± 4,4	4,5 ± 4,6
Serumkonzentration (normaler Bereich) ^b	200 - 400	40 - 60

* p < 0,02 ^a nach Schill, 1976 ^b nach Eberhagen, 1973

Tabelle 13: Seminalplasma-Proteinasen

Patientengruppe (n)	Seminin (mU/ml)	BAEE-spaltende Enzym (mU/ml)	Kallikrein (ng/ml)
Klinefelter- Syndrom (10)	11,5 ^{**} ± 3,6	4,4 ^{**} ± 3,2	75,6 [*] ± 53,9
Normozoospermie	80,2 ± 41,9 (28)	41,2 ± 27,4 (28)	43,1 ± 32,5 (20)
Serumkonzentration (normaler Bereich)	Ø	Ø	<6

* p < 0,05

** p < 0,0005

Tabelle 14: Seminalplasma-Kininogen

Patientengruppe (n)	Hochmolekulares Kininogen (mg/l)	Niedermolekulares Kininogen (mg/l)	Gesamt- Kininogen (mg/l)
Klinefelter- Syndrom (10)	^{**} 0,11 ± 0,04	[*] 1,25 ± 0,38	1,36 ± 0,38
Normozoospermie (8)	0,25 ± 0,1	0,91 ± 0,39	1,16 ± 0,43
Serumkonzentration (24)	96 ± 24	119 ± 34	216 ± 34

* p < 0,05

** p < 0,005

Tabelle 15: Seminalplasma-Proteine beim Klinefelter-Syndrom
(mit niedrig-normalen Testosteron-Serumkonzentrationen)

SERUMPROTEINE	VERGLEICH MIT NORMALEN MÄNNERN
Albumin	●
Saures Alpha ₁ -Glycoprotein	●
IgG	●
Alpha ₁ -Antitrypsin	▲
Alpha ₁ -Antichymotrypsin	●
HMW Kininogen	↓
LMW Kininogen	▲
<u>- mit partiell lokaler Produktion</u>	
Transferrin	▼
IgA	●
Gesamtprotein-Gehalt	●
<u>- lokal produzierte Proteine</u>	
Saure Phosphatase	●
Lysozym	●
Angiotensin-converting enzyme	●
Relaxin	●
Seminin	↓
BAEE-spaltende Enzym	↓
Kallikrein	▲
Ejakulatvolumen	↓

● , kein Unterschied; ▼ , geringe Abnahme; ▲ , leichte Zunahme;

↓ , beträchtliche Abnahme

Tabelle 16: Endokrinologische Befunde bei 13 Klinefelter-Patienten ($\bar{x} \pm SD$)

Patientengruppe (n)	FSH (ng/ml)	Δ FSH 30' (ng/ml)	LH (ng/ml)	Δ LH 30' (ng/ml)	T (ng/ml)	PRL (ng/ml)
Klinefelter- Syndrom (13)	$9,4 \pm 5,9$	$7,6 \pm 5,0$	$5,4 \pm 3,6$	$21,4 \pm 12,4$	$3,0 \pm 1,2$	$9,4 \pm 5,9$
Normozoospermie (19) ^a	$2,0 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,7$	$2,0 \pm 0,7$	$6,3 \pm 2,8$	$4,3 \pm 1,4$	$7,4 \pm 2,5$

* $p < 0,005$ ^a nach Schill et al., 1982

Tabelle 17: Genitalstatus bei 13 Klinefelter-Patienten

Nr.	Patient	Membrum virile	Testes (ml) rechts/links	Prostata	Varikozele
1	BJ	normal	3/3	flach	links (Grad I)
2	FL	normal	3/3	flach	Ø
3	HL	normal	3/3	ohne Befund	Ø
4	JF	normal	2/2	flach	Ø
5	LU	normal	3/3	ohne Befund	Ø
6	LO	normal	3/3	ohne Befund	Ø
7	PA	normal	5/5	flach	Ø
8	RM	normal	1/4	ohne Befund	Ø
9	RH	normal	3/3	flach	Ø
10	SJ	normal	2/2	ohne Befund	Ø
11	SG	normal	5/5	ohne Befund	Ø
12	SH	normal	2/3	ohne Befund	links (Grad I)
13	WJ	Mikro-phallus	3/3	ohne Befund	Ø
		$\bar{x}$	2,9/3,2		
		SD	1,1/0,9		
		SEM	0,3/0,3		

Tabelle 18: Somatometrische Befunde und sekundäre Sexualcharakteristika
bei 13 Klinefelter-Patienten

Nr.	Patient	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Rasuren pro Woche	Behaarungs- typ	Gynäkomastie	Sonstiges
1	BJ	183	73	2	männlich	ø	hohe Stimme
2	FL	180	84	1	männlich	bds. gering	Stammfettsucht
3	HL	176	89	1	weiblich	bds. gering	leicht körperbehindert
4	JF	184	90	0	männlich	ø	Klinodaktylie
5	LU	185	92	7	männlich	bds. mäßig	hohe Stimme
6	LO	178	94	2	männlich	bds. mäßig	hohe Stimme, Klumpfuß, Adipositas
7	PA	185	125	0	weiblich	bds. deutlich	Adipositas
8	RM	198	85	7	männlich	ø	Makrosomie
9	RH	174	89	7	männlich	Lipomastie	Adipositas
10	SJ	180	100	3	männlich	bds. gering	Adipositas
11	SG	187	77	7	weiblich	bds. mäßig	
12	SH	178	75	7	weiblich	bds. deutlich	
13	WH	168	82	1	männlich	ø	Adipositas
$\bar{x}$		181,2	88,8	3,5			
SD		7,3	13,3	3,0			
SEM		2,0	3,7	0,8			

Tabelle 19: Sozialstatus und Vita sexualis bei 13 Klinefelter-Patienten

Genetischer Code	Alter der Patienten	Beruf	Familienstand	Kohabitationsfrequenz
BJ 111257	25	Landwirt	ledig	Ø
FL 151239	43	Hilfsarbeiter	geschieden	1 - 2/Monat
HL 100943	39	Maurer	verheiratet	2 - 3/Woche
JF 230945	37	Landwirt	ledig	Ø
LU 160340	43	Kraftfahrer	verheiratet	3/Woche
LO 091061	21	Verkäufer	ledig	1/Woche
PA 250936	46	Dachdecker	verheiratet	Ø
RM 110350	33	Textilkaufmann	verheiratet	2/Woche
RH 280342	41	Kraftfahrer	verheiratet	2/Woche
SJ 220453	30	Sägewerksarbeiter	verheiratet	3/Woche
SG 010863	19	Informatikstudent	ledig	Ø
SH 150743	39	Bankangestellter	verheiratet	1/zwei Monate
WJ 250253	30	Kraftfahrer	ledig	Ø
$\bar{x}$	34,3			1,1/Woche
SD	8,9			1,2
SEM	2,4			0,3

Tabelle 20: Zellkernmorphologische und karyologische Befunde bei 13 Klinefelter-Patienten

Nr.	Patient	Prozentwert der BarrKörperchen	Karyotyp
1	BJ	7	47, XXY
2	FL	6	47, XXY
3	HL	22	47, XXY
4	JF	11	47, XXY
5	LU	38	47, XXY
6	LO	5	47, XXY
7	PA	7	47, XXY
8	RM	5	47, XXY
9	RH	18	47, XXY/48, XXXY
10	SJ	64	47, XXY
11	SG	17	47, XXY
12	SH	6	47, XXY
13	WJ	16	47, XXY
$\bar{x}$		17,1	
SD		16,9	
SEM		4,7	

D. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die vorgelegten Untersuchungen ergeben eine Reihe von Befunden, wobei unser besonderes Interesse den spermatologischen Parametern galt. Schon bei der Erstbeschreibung 1942 hoben KLINEFELTER et al. die fehlende Spermatogenese als ein Charakteristikum dieser Erkrankung hervor. In der Zwischenzeit gab es einige Veröffentlichungen, die den Nachweis einer inkompletten oder kompletten Spermiogenese im histologischen Hodenbild erbrachten (Tabelle 1). Wenn auch eine vollständige Spermatogenese im histologischen Hodenbiopsiepräparat nachzuweisen ist, kann im Ejakulat eine Azoospermie bestehen. So kann als Ursache dafür eine Anomalie im Bereich der ableitenden Samenwege diskutiert werden (Grabski et al., 1979). In der Literatur gibt es einige Berichte zu diesem Krankheitsbild, wo im Ejakulat Spermatogenesezellen und Spermatozoen festgestellt werden konnten (Tabelle 2). Extrem selten sind im Schrifttum Fertilitätsberichte bei Klinefelter-Patienten zu finden (Tab. 3). Die Vaterschaft hielt man auch in jenen Fällen für ausgeschlossen, wo eine komplette Spermatogenese im histologischen Hodenbild nachzuweisen war (Niermann, 1962). In den Fertilitätsberichten wird die Vaterschaftswahrscheinlichkeit aufgrund durchgeführter Blutgruppen- bzw. erbbiologischer Gutachten von FROLAND und ULLRICH (1962) mit 6 : 1, von WARBURG (1963) mit 10 : 1 und von COURT-BROWN et al. (1964) bei seinen zwei veröffentlichten Fällen mit 10 : 1 bzw. 13 : 1 angegeben; diese Wahrscheinlichkeiten sind für einen sicheren Vaterschaftsnachweis jedoch zu gering. In dem Fallbericht von LARON und Mitarbeiter (1982) wurde die Vaterschaft eines Klinefelter-Patienten durch Typisierung von Untergruppen des HLA-Systems bestätigt, während in den übrigen Mitteilungen der Vaterschaftsnachweis auf Blutgruppen- und erbbiologischen Gutachten basierte. Der von LARON et al. (1982) grafisch dargestellte HLA-Befund würde allerdings zu einem "klassischen Vaterschaftsausschluß" für den betreffenden Mann führen; da es aber die Merkmalskombination A25;B17(w6) des Kindes gar nicht geben kann, dürfte es sich wohl um einen Druckfehler (B17 statt B18!) handeln (persönliche

Mitteilung von Prof. Dr. med. K. Zang, Homburg/Saar). In der vorliegenden Untersuchung wurde bei einem Patienten eine Kryptozoospermie (Spermatozoenzahl unter 1 Mill./ml) nachgewiesen. Ein gesetzmäßiges Fehlen jeglicher Spermatogenese entspricht zwar der allgemeinen Erfahrung, in besonders gelagerten Fällen kann jedoch, wie die Untersuchungen der Literatur und unsere eigenen Ergebnisse zeigen, eine Spermatogenese mit den spermatologischen Symptomen der Kryptozoospermie bzw. Oligozoospermie vorhanden sein. OVERZIER (1973) hält eine voll ablaufende Spermatogenese mit Fertilität der Patienten nur bei Mixoploidien für möglich, bei der reinen XXY-Konstellation jedoch für ausgeschlossen. Selbstverständlich sind ältere Veröffentlichungen im Hinblick auf ein Mosaik kritisch zu beurteilen; auch mit modernen Methoden ist es oft schwierig, ein Mosaik zu erkennen und zu diagnostizieren. Die Möglichkeit einer Täuschung durch das Vorhandensein eines Mosaiks in den Hoden, also einer lokalen XY-Linie, kann auch in den jüngsten Berichten nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Doch scheint insbesondere bei jüngeren Klinefelter-Patienten in einigen Ausnahmefällen eine annähernd normale tubuläre Funktion vorhanden zu sein. Auch beim Nachweis von Spermatozoen im Ejakulat ist im allgemeinen die Prognose hinsichtlich der Fertilität der Patienten als infaust zu bezeichnen, da die Spermaqualität meist mehr oder minder hochgradig eingeschränkt ist (Oligoasthenoteratozoospermie) und damit normalerweise kaum eine echte Fertilitätschance besteht. Ungeachtet dessen stellt aber der Bericht von LARON und Mitarbeiter (1982) vier Jahrzehnte nach der Erstbeschreibung einen beweiskräftigen Fall einer Vaterschaft beim KS dar, so daß nicht mehr kategorisch ausgeschlossen werden kann, daß ein Mann mit einem KS ein Kind zeugen könnte. Diese Feststellung ist insbesondere von Bedeutung für die Gutachtertätigkeit im Rahmen von Vaterschaftsprozessen.

Das Ejakulatvolumen war gegenüber der Vergleichsgruppe fertiler Männer (Tab. 7 und 8) hochsignifikant vermindert, was dafür spricht, daß die Sekretion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen

stark androgenabhängig ist. Dieses Ergebnis steht in vollem Einklang zu den Berichten von RABOCH und HOMOLKA (1961) und GRABSKI und Mitarbeiter (1979).

Bei der Bestimmung der Seminalplasmafructose zeigte die Klinefelter-Gruppe keine Differenzen gegenüber dem gesunden Vergleichskollektiv. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Literatur mitgeteilt (Moon et al., 1968; Grabski et al., 1979). Die Fructoseproduktion in den Vesiculae seminales folgt einem "Alles oder Nichts"-Gesetz in bezug auf die Testosteronstimulation (Schill, 1976). Deshalb ist für eine normale Fructosesekretion eine gewisse Mindestkonzentration an Serumtestosteron nötig. Testosteronspiegel über dieser Mindestgrenze haben keinen weiteren Stimulationseffekt auf die Fructosesynthese. Offensichtlich reichen die von den Klinefelter-Patienten produzierten Testosteronmengen aus, um die Bläschendrüsen adäquat zu stimulieren und dadurch eine normale Fructoseproduktion zu erzielen. Reduzierte Fructosespiegel treten beim KS gelegentlich auf (Mauss et al., 1974) und dürften auf Serumtestosteronwerte, die deutlich unterhalb der für die Stimulation der Bläschendrüsen nötigen Schwelle liegen, zurückzuführen sein.

Der pH-Wert des Ejakulates lag bei der Klinefelter-Gruppe im normalen Bereich und zeigte keine unterschiedlichen Werte gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv (Tab. 7 und 8). Ähnliche Resultate wurden von RABOCH und SKACHOVA (1965) und GRABSKI und Mitarbeiter (1979) ermittelt. Trotz der qualitativen und quantitativen Veränderungen des Spermas beim KS ist die Wasserstoffionenkonzentration, die bestimmt wird durch den Anteil des alkalischen Bläschen- und Hodensekrets und der sauren Sekretionen von Prostata und Nebenhoden, somit nicht alteriert.

Der Gesamteiweißgehalt des Seminalplasmas beim KS zeigte keinen Unterschied zu den Werten gesunder Männer (Tab. 9). Ähnliche Ergebnisse wurden von MOON und BUNGE (1970) mitgeteilt.

Die quantitativen Bestimmungen von Albumin, IgG, IgA und saurem Alpha₁-Glycoprotein ergaben keine Differenzen zwischen Klinefelter-Patienten und normalen Männern (Tab. 9 und 10). Diesen Proteinen wird eine protektive Funktion im Spermaplasma gegenüber bakteriellen Einflüssen zugesprochen. Wie die meisten Serumproteine werden sie in das Seminalplasma durch Transsudation sezerniert. Bei entzündlichen Prozessen im männlichen Genitaltrakt erfolgt eine Zunahme der Permeabilität der Blut-Samen-Schranke und somit eine Erhöhung der genannten Proteine, die einen wichtigen Teil des Abwehrsystems im reproduktiven Apparat des Mannes bilden. Eine Androgen-abhängigkeit für die Produktion der oben angeführten Proteine konnte bei dieser Untersuchung nicht abgeleitet werden.

Transferrin, das eisenbindende Protein im Serum, erfüllt im Spermaplasma eine Schutzfunktion gegenüber Mikroorganismen. Die Klinefelter-Patienten zeigten im Vergleich mit normalen Männern eine kleine, statistisch jedoch hochsignifikante Erniedrigung für Transferrin (Tab. 9); dies könnte eine partielle androgenabhängige Produktion für TF bedeuten. Da in Split-Ejakulaten das TF bereits zu 49 % in der ersten Fraktion erscheint (Tauber et al., 1975), könnte der Prostata bei der Produktion ein entscheidender Anteil zukommen. Die Möglichkeit einer lokalen Produktion von TF im Genitaltrakt wurde schon von TAUBER und Mitarbeiter (1975) diskutiert. Vor kurzem zeigten HOLMES und Mitarbeiter (1982), daß 80 % des Spermaplasma-TF aus den Testes stammt und somit eine mögliche Marker-Substanz für die Funktion der Sertoli-Zellen darstellt. Da jedoch die Identität des Serum-TF und des Seminalplasma-TF immunologisch durch GENOV und ZLATKOV (1971) nachgewiesen wurde und die TF-Konzentration im Serum um den Faktor 100 größer ist als die im Seminalplasma, dürfte das Vorhandensein des TF im Spermaplasma eher auf einen passiven Transsudationsprozeß zurückzuführen sein.

Das androgenabhängige Enzym saure Phosphatase eignet sich als Marker-Substanz der Prostatafunktion. Bei entzündlichen

Prostatopathien ist die sekretorische Funktion eingeschränkt, und der Spiegel der SP fällt. Die quantitativen Bestimmungen der SP-Aktivität im Spermaplasma von Klinefelter-Patienten zeigten keine Unterschiede im Vergleich mit gesunden Männern (Tab. 11). Unsere Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen von ISHIBE und Mitarbeiter (1971) überein, die eine nur leicht verminderte Aktivität der SP bei Klinefelter-Patienten im Vergleich zur normalen Kontrollgruppe nachwiesen. Dies und unsere Untersuchungen zeigen, daß die SP ein Enzym mit nur schwacher oder indirekter Androgenabhängigkeit ist (Kimmig et al., 1967). Im Gegensatz dazu stehen die Untersuchungsergebnisse von RABOCH und HOMOLKA (1961), die deutlich erniedrigte SP-Aktivitäten im Ejakulat von chromatinpositiven Patienten nachwiesen.

Der antimikrobielle Faktor Lysozym ist ein weiteres Sekretionsprodukt des männlichen Genitaltraktes. Es wurden keine Differenzen zwischen den Ejakulatgruppen (KS und Normozoospermie) festgestellt, was dafür spricht, daß die Lysozym-Sekretion keine starke Androgenabhängigkeit zeigt (Tab. 11).

Hohe Konzentrationen des Angiotensin-converting enzyme (ACE) wurden im männlichen Genitaltrakt der Ratte und des Mannes nachgewiesen (Cushman und Cheung, 1971; Depierre und Roth, 1974; Hohlbrugger et al., 1982). Während die Funktion des pulmonalen ACE, das bei der Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II eingreift, bekannt ist, ist die Rolle dieses Enzymes im Seminalplasma zur Zeit noch nicht erklärbar. Es könnte bei der Aktivierung oder Inaktivierung von Peptiden mitwirken. Die ACE-Aktivität zeigte keine Unterschiede zwischen den Klinefelter-Patienten und der Normozoospermie-Gruppe; dies bedeutet, daß die Sekretionsleistung nicht stark von Androgenen abhängig ist (Tab. 11).

Vor kurzem wurden hohe Konzentrationen des Peptidhormones Relaxin (noch keine endgültigen Werte, da die für die Methode verwendeten Antikörper zur zum Teil mit menschlichem Relaxin

kreuzreagieren) im humanen Seminalplasma nachgewiesen (Loumaye et al., 1980). Relaxin scheint hauptsächlich aus der Prostata sezerniert zu werden (Cooman et al., 1983; Krassnigg et al., 1983). Über die Funktion des RXN beim Mann ist wenig bekannt. Ein leichter stimulierender Effekt auf die Spermatozoenmotilität wurde gefunden (Essig et al., 1982). In der Schwangerschaft hemmt es die Kontraktionen des Myometriums und bei der Geburt dehnt es Cervix und Ligamenta pelvina. Die quantitativen RXN-Bestimmungen im Seminalplasma von Klinefelter-Patienten und Normozoospermie-Probanden ergaben ähnliche Mittelwerte; dies bedeutet wahrscheinlich eine androgen-unabhängige RXN-Sekretion, zumindest bei Personen mit niedrig-normalen Testosteron-Konzentrationen (Tab. 11).

Proteinasen und Proteinase-Inhibitoren haben im männlichen Genitaltrakt eine wichtige protektive Aufgabe, spielen eine bedeutende Rolle im Spermaplasma bei der Koagulation und Liquefaktion und dürften eine regulatorische Funktion auf die Spermatozoenmotilität ausüben (Schill, 1975). Die HMW Proteinase-Inhibitoren Alpha₁-Antitrypsin (jetzt Alpha₁-Proteinaseinhibitor genannt) und Alpha₁-Antichymotrypsin sind Transsudationsprodukte aus dem Serum, wo ihre Konzentrationen 20 - 30mal höher liegen als im Seminalplasma. Die Alpha₁-Antichymotrypsinspiegel zeigten keine Unterschiede zwischen den Ejakulatgruppen (KS und Normozoospermie) (Tab. 12). Beim Alpha₁-Antitrypsin war sogar eine Erhöhung, die allerdings keine statistische Signifikanz erreichte, zu beobachten, wofür wir gegenwärtig noch keine Erklärung haben. Ob dies ein Zeichen einer erhöhten Permeabilität der Blut-Samen-Schranke bei diesen Patienten oder nur eine relative Erhöhung infolge des reduzierten Ejakulatvolumens darstellt, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Seminin scheint die Spermatozoenpenetration durch den ovulatorischen Zervixmukus zu begünstigen (Moghissi, 1977). Diese Proteinase des männlichen Genitaltrakts stammt aus dem Prostatasekret. Die deutliche Erniedrigung der Semininkonzentration bei Klinefelter-Patienten im Vergleich zu

einem gesunden Kontrollkollektiv zeigt die hohe Androgen-abhängigkeit der Prostata für die Seminproduktion (Tab. 13).

Auch der auffällige Abfall der Aktivität des BAEE-spaltenden Enzymes bei Klinefelter-Patienten gegenüber gesunden Männern läßt den Schluß zu, daß die lokale Produktion dieses Enzyms in der Prostata extrem sensibel in bezug auf die Androgen-stimulation reagiert (Tab. 13).

Vor kurzem wurde im Seminalplasma quantitativ Gewebskallikrein, das aus der Prostata stammt und Kinine durch eine beschränkte Proteolyse seiner inaktiven Vorstufe Kininogen freisetzt, bestimmt (Fink und Schill, 1983). Dieses Enzym scheint innerhalb des männlichen Genitaltrakts deshalb von gewisser biologischer Bedeutung zu sein, da es entweder in entzündliche Reaktionen eingreift oder Einfluß auf die Spermatozoenmotilität nimmt. Interessanterweise differierten die Kallikrein-Konzentrationen im Seminalplasma der Klinefelter-Patienten nur leicht zur normalen Kontrollgruppe; dies zeigt, daß Kallikrein von der Prostata androgen-unabhängig sezerniert wird (Tab. 13).

Aus den Kininogenen werden durch proteolytische Enzyme, wie z. B. Kallikrein, pharmakologisch aktive Kinine freigesetzt, die u. a. eine kontraktionsfördernde Wirkung auf glattmuskuläre Organe haben und damit möglicherweise die Spermatozoenmigration im weiblichen Genitaltrakt beeinflussen. Das Kallikrein-Kinin-System spielt auch in bezug auf die Spermatozoendichte eine Rolle. Bei der Behandlung eines andrologischen Patientengutes (Oligozoospermie, Asthenozoospermie) mit Kallikrein konnte ein Anstieg sowohl der Spermatozoenbeweglichkeit (Gesamt- und Progressivmotilität) als auch der Gesamtspermatozoenzahl erreicht werden (Schill et al., 1980). Das Seminalplasma-Kininogen stammt hauptsächlich aus dem Serum, wo seine Konzentration um den Faktor 200 größer ist als die im Spermaplasma. Die Konzentrationen für LMW Kininogen und Gesamt-Kininogen im Sperma der Klinefelter-Patienten zeigten eine leichte

Erhöhung ohne statistische Signifikanz im Vergleich mit gesunden Männern; im Gegensatz dazu waren die HMW Kininogenspiegel um mehr als die Hälfte gegenüber der Kontrollgruppe vermindert. Ob dies eine partielle, jedoch stark androgen-abhängige lokale Sekretion der HMW Kininogene im männlichen Genitaltrakt bedeutet, ist gegenwärtig noch nicht erklärbar (Tabelle 14).

Bei den Bestimmungen der Serumtestosteronkonzentrationen wurde beim KS im Vergleich zu einer normalen Kontrollgruppe eine statistisch auffällige Erniedrigung, die jedoch noch im niedrig-normalen Bereich lag, beobachtet. Verschiedene Untersuchungen weisen auf erniedrigte basale Testosteronwerte hin (Raboch et al., 1975; Wagner et al., 1976; Forti et al., 1978; Frick, 1980). Bei einem Mosaik (XY/XXY) ist ein Androgendefizit seltener vorzufinden (Paulsen et al., 1968). Ein Hypoandrogenismus im Blutplasma ist beim KS zwar ein häufiges, aber nicht obligates Symptom. Auch bei normalen oder niedrig-normalen Testosteron-Werten ist jedoch eine verminderte biologische Wirkung nicht auszuschließen. Da nur das freie männliche Sexualsteroid biologisch aktiv ist, sind auch Effekte des TBG von physiologischer und klinischer Bedeutung. Erhöhte Werte für dieses Trägerprotein, das spezifisch mit hoher Affinität und beschränkter Kapazität Testosteron bindet, könnten auch bei normalen Testosteron-Konzentrationen zu einer erniedrigten biologischen Androgenaktivität beitragen, indem der freie Testosteron-Spiegel vermindert ist. Immerhin stellten WIELAND und Mitarbeiter (1980) bei 7 Klinefelter-Patienten erhöhte Werte für das TBG fest.

Bereits in der Originalbeschreibung wurde auf die erhöhten Gonadotropinausscheidungen im Urin bei Klinefelter-Patienten hingewiesen. Radioimmunologische Untersuchungen bestätigten eine deutliche Erhöhung der Basalwerte für LH und FSH (Wang et al., 1975; Frick, 1980). Im eigenen Patientengut wurde eine beträchtliche Erhöhung der Basiskonzentrationen im Vergleich zu einer normalen Kontrollgruppe gefunden, wie es zum

Krankheitsbild eines hypergonadotropen Hypogonadismus paßt (Tab. 16). Androgene bewirken eine negative Rückkopplung der LH-Sekretion, beeinflussen die FSH-Sekretion jedoch kaum. Eine selektive Zerstörung des spermatogenetischen Epithels ohne Beeinträchtigung der Leydig-Zellen, wie z. B. nach Mumps-Orchitis oder Strahlenexposition, bewirkt einen Anstieg der FSH-Sekretion, ohne daß die LH-Sekretion davon beeinflusst wird. Für diesen Feedback-Mechanismus zur Regulation der FSH-Sekretion wird ein zweites Testeshormon, das Inhibin, postuliert. So könnten beim KS obliterierte Tubuli oder fehlendes Keimepithel zu einer Minderung der Feedback-Hemmung beim FSH führen. Verschiedene Untersucher stellten beim KS deutlich erhöhte LH-Werte und erniedrigte T-Spiegel fest (Wang et al., 1975; Forti et al., 1978). PAULSEN und Mitarbeiter (1968) wiesen auf markant erhöhte LH-Spiegel trotz normaler Testosteron-Produktionsraten bei einigen Klinefelter-Patienten hin. Wegen einer Dysfunktion der Leydig-Zellen ist ein erhöhter Bedarf an LH nötig, um ausreichende Mengen T zu synthetisieren. In Langzeitstudien zur Testosteron-Substitution benötigten Klinefelter-Patienten höhere und häufigere Testosterongaben, um eine Suppression der Gonadotropinspiegel zu erreichen (Fukutani et al., 1974). Der verminderte Suppressionseffekt des männlichen Sexualsteroids resultiert durch eine chronische Hyperaktivität des Hypophysenvorderlappens (Hsueh et al., 1978).

Mehrere Autoren konnten einen erhöhten Stimulationsfaktor für FSH und LH nach einer intravenösen Injektion mit LH-RH zeigen (Wagner et al., 1976; Cheikh et al., 1981; Dickerman et al., 1981). Auch im eigenen Patientengut erfolgte beim GnRH-Test eine erhöhte Gonadotropinausschüttung, die sowohl beim FSH als auch beim LH hochsignifikant verstärkt war im Vergleich mit einem normalen Kontrollkollektiv (Tab. 16). Der Feedback-Mechanismus der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse zeigt also eine unterschiedliche Reaktion im Vergleich zum eugonadalen Mann; die erhöhte Stimulierbarkeit belegt, daß der Hypophysenvorderlappen beim KS trotz vermehrter basaler Plasmaspiegel über eine erhebliche Reservekapazität für beide Gonadotropine verfügt.

Eine ähnliche Situation mit erhöhten Gonadotropin-Basalwerten und einer überschießenden Antwort auf LH-RH findet man bei Patienten mit Anorchie und nach Kastration. Offensichtlich führt eine permanente Hypersekretion in der Hypophyse zu einer Sensibilisierung bei weiterer LH-RH-Stimulation.

Die in unserem Patientengut durchgeführten Prolactinbestimmungen ergaben keine Unterschiede zum Normalkollektiv. Auch in anderen diesbezüglichen Untersuchungen konnten bei Klinefelter-Patienten mit oder ohne Gynäkomastie normale Basalwerte für PRL festgestellt werden (Hagen et al., 1974; Wagner et al., 1976; Cheikh et al., 1981; Dickerman et al., 1981). Gynäkomastie und andere pathologische Veränderungen sind beim KS also nicht auf eine Hyperprolactinämie zurückzuführen, welche ja beim Mann zu Libidoverlust, Impotenz, Sterilität und gelegentlich zu Gynäkomastie mit Galaktorrhoe führen kann (Tab. 16).

In keinem Fall der untersuchten Klinefelter-Patienten überschritt das Hodenvolumen 5 ml (Tab. 17). Hypoplastische Testes sind als ein konstantes klinisches Zeichen beim KS zu werten. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Literatur mitgeteilt (Becker et al., 1966; Ahmad et al., 1971; Schibler et al., 1974; Theile et al., 1981; Ratcliffe et al., 1982; Topper et al., 1982); bei 2 Klinefelter-Patienten wurden die für dieses Krankheitsbild ungewöhnlichen Hodenvolumina von 10 ml beidseits ermittelt (Theile et al., 1981; Laron et al., 1982). In einer Publikation (Ratcliffe et al., 1982) wurde die Hodengröße eines Klinefelter-Adoleszenten sogar mit 10 bzw. 12 ml angegeben. Ein Testikelvolumen von 5 ml, das gern als Maximalvolumen bei dieser Krankheit eingeschätzt wird, kann offensichtlich in raren Ausnahmefällen beträchtlich überschritten werden.

Nur bei einem (7,7 %) der untersuchten Klinefelter-Patienten war das Membrum virile subnormal groß (Tab. 17). Gleichlautende Befunde sind zwei anderen Untersuchungsreihen (Becker et al., 1966; Becker, 1972) zu entnehmen, in denen das männliche Genitale

in 90 % bzw. 92 % als normal beurteilt wurde. Ein normal entwickelter Penis kontrastiert beim KS also zur obligaten testikulären Atrophie.

Der relativ hohe Anteil an Prostatahypotrophie (38,5 %) im vorliegenden Untersuchungsgut ist wahrscheinlich auf eine durch den Hypoandrogenismus bedingte Hypofunktion der männlichen Adnexe zurückzuführen (Tab. 17).

Bei Klinefelter-Patienten wird häufig auf die überdurchschnittliche Körpergröße hingewiesen (Raboch und Maly, 1963; Schibler et al., 1974; Grabski et al., 1979). Alle hier untersuchten Probanden waren über 19 Jahre alt und dürfen als ausgewachsen angesehen werden. Die ermittelte Durchschnittsgröße stimmt gut mit den in der Literatur angegebenen Durchschnittsgrößen erwachsener Klinefelter-Patienten (Schibler et al., 1974; Smals et al., 1974; Grabski et al., 1979; Åbyholm und Stray-Pedersen, 1981; Theile et al., 1981) überein und weist auf eine Übergröße hin (Tab. 18).

Das Körpergewicht zeigte bei den Klinefelter-Patienten eine große Streuung und es ist schwer, irgendwelche Regelmäßigkeit auf diesem Gebiet zu erfassen (Tab. 18). Bei 46,2 % des Untersuchungsgutes fiel jedoch eine ausgeprägte Obesitas auf, deren Ursache wohl alimentär bedingt und weniger in einer Dyshormonose zu suchen ist, was auf entsprechende Dysharmonien im psychischen Bereich schließen läßt. Auch BECKER und Mitarbeiter (1966) stellten bei 50 % der chromatinpositiven Männer eine Adipositas fest.

Das Vorhandensein eines femininen Sekundärbehaarungstyps in 30,8 % und einer Gynäkomastie in 61,5 % der Fälle zeigt deutlich, daß dieser Symptomenkomplex keineswegs obligat vorhanden ist. Ein normales viriles Aussehen kann bei diesen Krankheitsbild durchaus vorkommen und wurde in 30,8 % der vorliegenden Fälle beobachtet (Tab. 18).

Die Angaben zur Häufigkeit der Rasuren pro Woche schwankten von null bis sieben. Meistens besteht bei diesen Patienten ein verminderter Bartwuchs. Immerhin gaben 5 Patienten (38,5 %) an, sich täglich zu rasieren. Eine Hypotrichose ist keinesfalls die Regel (Tab. 18).

Als Maß für die soziale Stellung wurden die Berufsangaben herangezogen. Die meisten der untersuchten Patienten haben die Volksschule besucht und eine Lehre abgeschlossen. Bei den ausgeübten Tätigkeiten fällt ein Überwiegen des handwerklichen Sektors ins Auge. Der Grund ist in einer mehr praktisch als intellektuell orientierten Begabung zu suchen. Das Krankheitsbild schließt aber keineswegs eine qualifiziertere Stellung aus; im eigenen Krankengut befand sich z. B. ein Bankangestellter. OVERZIER (1961) sah unter seinen chromatinpositiven Patienten einen Ingenieur, Fernmeldetechniker, Beamten und Kaufmann.

Die bei der psychosexuellen Exploration ermittelte Kohabitationsfrequenz der Klinefelter-Patienten ist mitunter vorsichtig zu interpretieren. Manche versuchten ihr Insuffizienzgefühl in diesem Bereich durch unklare Antworten zu verbergen. Die Angaben zeigen, daß einige Patienten mit KS durchaus eine normale sexuelle Aktivität entwickeln (Tab. 19).

Bei allen Klinefelter-Patienten wurde der positive Barr-Körperchen-Befund durch die Karyotypuntersuchung bestätigt. GRABSKI und Mitarbeiter (1979) beschrieben 2 Fälle mit einem negativen Geschlechtschromatinbefund trotz chromosomenanalytisch nachgewiesener 47,XXY-Konstellation. Dies zeigt, daß ein negativ befundeter Mundschleimhautabstrich nicht mit Sicherheit ein Klinefelter-Syndrom ausschließt. Für die Diagnose Klinefelter-Syndrom sollte heutzutage in allen Fällen eine Chromosomenanalyse gefordert werden (Tab. 20).

E. ZUSAMMENFASSUNG

In einer klinischen Studie wurden 13 Patienten mit Klinefelter-Syndrom nachuntersucht, wobei der Schwerpunkt auf klinisch-chemischen, hormonalen und somatischen Aspekten lag. Die dabei gewonnenen Resultate wurden einem Kontrollkollektiv mit Normozoospermie gegenübergestellt und statistisch ausgewertet.

Die endokrinologischen Untersuchungen zeigten ein Androgen-defizit, erhöhte Gonadotropinkonzentrationen im Serum und eine überschießende Gonadotropinantwort beim GnRH-Test, aber normale Prolactinwerte.

Bei den spermatologischen Untersuchungen wurde in einem Fall eine Kryptozoospermie und in den anderen Fällen die für das Klinefelter-Syndrom typische Azoospermie nachgewiesen. Das Ejakulatvolumen war deutlich vermindert. Im Gegensatz dazu waren pH-Wert, Fructose, Gesamtprotein, Albumin, IgG, IgA, saures Alpha₁-Glycoprotein, saure Prostata-Phosphatase, Lysozym, ACE, Relaxin und Alpha₁-Antichymotrypsin gegenüber dem Kontrollkollektiv nicht verändert.

BAEE-spaltendes Enzym und Semin in zeigten einen von Androgenen deutlich abhängigen Sekretionsmechanismus und waren hochsignifikant vermindert. Bei Transferrin war eine geringe, statistisch jedoch auffällige Erniedrigung festzustellen, wohingegen bei Alpha₁-Antitrypsin und Kallikrein eine relative Zunahme ohne statistische Signifikanz zu beobachten war. Das Gesamtkininogen war nicht verändert, jedoch wurde eine relative Zunahme von LMW Kininogen und eine hochsignifikante Abnahme von HMW Kininogen ermittelt.

Die somatische Untersuchung ergab in allen Fällen eine Mikroorchie. Ein hoher Prozentsatz zeigte eine Prostatahypotrophie, Adipositas, Gynäkomastie, weibliche Pubesbehaarung und einen spärlichen Bartwuchs; das Membrum virile war bis auf eine Ausnahme normal entwickelt.

Die Chromosomenanalyse ergab bei insgesamt 13 Fällen zwölfmal den Karyotyp 47,XXY und einmal ein Mosaik vom Typ 47,XXY/48,XXXY.

In der Diskussion wurde verdeutlicht, daß die Synthese einiger Proteine (wie Semin, BAGE-spaltendes Enzym und partiell HMW Kininogen) extrem androgenabhängig erscheint. Schon eine minimale Abnahme des Testosteronspiegels beeinträchtigt ihre Biosynthese. Auf der anderen Seite scheinen einige Proteine einen von Androgenen unabhängigen Sekretionsmechanismus zu haben (wie Relaxin, Kallikrein) oder zeigen nur eine schwache Androgenabhängigkeit (wie ACE, Lysozym, saure Prostata-Phosphatase und zum Teil Transferrin).

Die Frage der Fertilität wurde anhand der in der Literatur vorhandenen Berichte über Nachkommen bei Klinefelter-Patienten und der Tatsache, daß sich in unserem Patientengut ein Fall mit Kryptozoospermie befand, eingehend diskutiert.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- Åbyholm T and Stray-Pedersen S (1981) Hypospermiogenesis and chromosomal aberrations. A clinical study of azoospermic and oligozoospermic men with normal and abnormal karyotype. *Int J Androl* 4: 546-558.
- Ahmad KN, Dykes JR, Ferguson-Smith MA, Lennox B and Mack WS (1971) Leydig cell volume in chromatin-positive Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 33: 517-520.
- Arce B and Padrón S (1980) Spermatogenesis in Klinefelter's syndrome. *Reproduccion* 4: 177-184.
- Bach C, Toublanc JE et Gautier M (1973) Une observation de double aneuploidie chromosomique: Trisomie 18 et XXY. *Ann Génét (Paris)* 16: 61-66.
- Barker T and Black W (1976) Klinefelter's syndrome in a military population: Electroencephalographic, endocrine and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 22: 207-212.
- Barr ML (1966) The natural history of Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 17: 429-441.
- Becker KL, Hoffman DL, Albert A, Underdahl LO and Mason HL (1966) Klinefelter's syndrome: Clinical and laboratory findings in 50 patients. *Arch Intern Med* 118: 314-321.
- Becker KL (1972) Clinical and therapeutic experience with Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 23: 568-578.
- Beierdörffer H und Schirren C (1977) Beobachtungen über das gemeinsame Auftreten von Hodenhochstand und Klinefelter-Syndrom. *Z Hautkr* 52: 804-808.
- Bergemann E (1961) Geschlechtschromatinbestimmungen am Neugeborenen. *Schweiz Med Wschr* 91: 292-294.
- Breeuwsma AJ (1968) A case of XXY sex chromosome constitution in an intersex pig. *J Reprod Fert* 16: 119-120.
- Bruere AN and Kilgour R (1974) Normal behaviour patterns and libido in chromatin-positive Klinefelter sheep. *Vet Rec* 95: 437-440.
- Bunge RG and Bradbury JT (1956) Genetic sex: chromatin test versus gonadal histology. *J Clin Endocr* 16: 1117.

Bunge RG and Bradbury JT (1956) Newer concepts of the Klinefelter syndrome. *J Urol* 76: 758-765.

Cheikh IE, Hamilton BP, Hsu TH and Wiswell JG (1981) Studies using releasing factors in Klinefelter's syndrome: The responses of LH and FSH to luteinizing hormone-releasing hormone and of prolactin and TSH to thyrotropin-releasing hormone before and after testosterone. *Psychoneuroendocrinology* 6: 37-44.

Clough E, Pyle RL, Hare WCD, Kelly DF and Patterson DF (1970) An XXY sex-chromosome constitution in a dog with testicular hypoplasia and congenital heart disease. *Cytogenetics* 9: 71-77.

Cooman SD, Gilliaux P and Thomas K (1983) Immunoreactive relaxin-like substance in human split ejaculate. *Fertil Steril* 39: 111-113.

Cornwell JG and Herrmann W (1958) Intersexuality in mentally deficient patients. *Acta Endocrinologica* 27: 369-376.

Court-Brown WM, Mantle DJ, Buckton KE and Tough IM (1964) Fertility in a XY/XXY male married to a translocation heterozygote. *J Med Genet* I: 35-38.

Cushman DW and Cheung HS (1971) Concentrations of angiotensin-converting enzyme in tissues of the rat. *Biochem Biophys Acta (Amst.)* 250: 261-265.

Cushman DW and Cheung HS (1971) Spectrophotometric assay and properties of the angiotensin-converting enzyme of rabbit lung. *Biochem Pharmacol* 20: 1637-1648.

De Behar BR, Mendilaharsu H, Rivarola MA and Bergadá C (1975) Gonadotropin secretion in prepubertal and pubertal primary hypogonadism: Response to LHRH. *J Clin Endocrinol Metab* 41: 1070-1075.

Depierre D and Roth M (1974) Purification of angiotensin-converting enzyme from human seminal plasma. *Experimentia* 30: 686.

Dickerman Z, Rachmel A, Gil-ad I, Prager-Lewin R, Galatzer A and Laron Z (1981) Rise in plasma growth hormone in response to exogenous LRH in Klinefelter's syndrome. *Clinical Endocrinology* 15: 403-410.

Dowling RH and Knox SJ (1963) Transvestism and fertility in a chromosomal mosaic. *Postgrad Med J* 39: 665-669.

Dumermuth G (1961) EEG-Untersuchungen beim jugendlichen Klinefelter-Syndrom. *Helv paediat Acta* 16: 702-710.

Ebbin AJ, Lim RC, Towner JW and Wilson MG (1972) A double aneuploid mosaic: trisomy 13 and XXY. *J Med Genet* 9: 365-367.

Eberhagen D (1973) *Klinische Chemie und Hämatologie*. Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin-Wien.

Essig M, Schoenfeld C, Amelar RD, Dubin L and Weiss G (1982) Stimulation of human sperm motility by relaxin. *Fertil Steril* 38: 339-343.

Ferguson-Smith MA, Lennox B, Mack WS and Stewart JSS (1957) Klinefelter's syndrome. Frequency and testicular morphology in relation to nuclear sex. *Lancet* II: 167-169.

Ferguson-Smith MA and Munro JB (1958) Spermatogenesis in the presence of female nuclear sex. *Scot Med J* 3: 39-42.

Ferguson-Smith MA (1959) The prepubertal testicular lesion in chromatin-positive Klinefelter's syndrome (primary micro-orchidism) as seen in mentally handicapped children. *Lancet* I: 219-222.

Fink E and Schill W-B (1983) Tissue kallikrein in human seminal plasma. In: *Kinins-III* (Fritz H, Back N, Dietze G and Haberland GL eds.) pp 1175-1180. Plenum Press, New York - London.

Ford CE, Polani PE, Briggs JH and Bishop PMF (1959) A presumptive human XXY/XX mosaic. *Nature (Lond)* 183: 1030.

Forti G, Giusti G, Borghi A, Pazzagli M, Fiorelli G, Cabresi E, Mannelli M, Bassi F, Gignotti P, Fusi S and Serio M (1978) Klinefelter's syndrome: a study of its hormonal plasma pattern. *J Endocrinol Invest* 2: 149-154.

Foss GL, Bell ET, Lewis FJW, Loraine JA and Pollard BR (1967) The effect of clomiphene on spermatogenesis and hormone excretion in a patient with Klinefelter's syndrome. *J Reprod Fert* 13: 315-320.

Foss GL and Lewis FJW (1971) A study of four cases with Klinefelter's syndrome, showing motile spermatozoa in their ejaculates. *J Reprod Fert* 25: 401-408.

Francois J, Matton-van Leuven MT and Gombault P (1970) Uveal coloboma and true Klinefelter's syndrome. *J Med Genet* 7: 213-223.

Frick J (1980) Hormonbestimmungen in der Andrologie.
Andrologia 12: 211-218.

Fritz H, Arnhold M, Förg-Brey B, Zaneveld LJD und
Schumacher GFB (1972) Verhalten der "Chymotrypsin-ähnlichen"
Proteinase aus Humansperma gegenüber Protein-Proteinase-
Inhibitoren. Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem 353: 1651-1653.

Froland A and Ullrich K (1962)
Cited by Court Brown WM, Mantle DJ, Buckton KE and Tough IM
(1964)

Frota Pessoa O (1962) XO and XXY karyotypes in cats.
Lancet I: 1304-1305.

Fukutani K, Isurugi K, Takayasu H, Wakabayashi and Tamaoki B
(1974) Effects of depot testosterone therapy an serum levels
of LH and FSH in patient with Klinefelter's syndrome and
hypogonadotropic eunuchoidism.
J Clin Endocrinol Metab 39: 856-864.

Fukutani K, Ishida H, Shinohara M, Minowada S, Niijima T and
Isurugi K (1983) Responses of serum testosterone levels to
human chorionic gonadotropin stimulation in patients with
Klinefelter's syndrome after long-term androgen replacement
therapy. Int J Androl 6: 5-11.

Futterweit W (1967) Spermatozoa in seminalfluid of a patient
with Klinefelter's syndrome. Fertil Steril 18: 492-496.

Gabrilove JL, Freiberg Ek and Nicolis GL (1980) Testicular
function in Klinefelter's syndrome. J Urol 124: 825-826.

Genov DT und Zlatkov NB (1971) Eisen, eisenbildende Kapazität
und Transferrin im Spermaplasma. Andrologie 3: 155-160.

Gomez-Acebo J, Parrilla R, Abriqueta JA and Pozuelo V (1968)
Fine structure of spermatogenesis in Klinefelter's syndrome.
J Clin Endocr 28: 1287-1294.

Grabski J, Pusch H, Schirren C, Passarge E, Held K, Bartsch W
und Wernicke J (1979) Klinische, hormonale, histologische und
chromosomale Untersuchungen beim Klinefelter-Syndrom.
Andrologia 11: 182-196.

Graner J, Buchanan B and Abraira C (1982) Ratio of arm span
to height not usually increased in Klinefelter's syndrome.
N Engl J Med 306: 1490-1491.

Grumbach MM, Blanc WA and Engle ET (1957) Sex chromatin pattern in seminiferous tubule dysgenesis and other testicular disorders; relationship to true hermaphroditism and to Klinefelter's syndrome, with a review of gonadal ontogenesis. J Clin Endocrinol Metab 17: 703-730.

Gustavson KH, Gamstorp I and Meurling S (1975) Bilateral teratoma of testis in two brothers with 47,XXY Klinefelter's syndrome. Clin Genet 8: 5-10.

Gutezeit G, Münke M und Tolksdorf M (1982) Psychometrische Befunde bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom. Monatsschr Kinderheilkd 130: 613-615.

Hagen C, McNeilly AS, Arroe M, Emmertsen K and Froland A (1974) Prolactin levels in gynäkomastia related to Klinefelter's syndrome. Lancet II: 57.

Harrer G (1958) Kasuistischer Beitrag zur Pathogenese des Klinefelter-Syndroms. Wien, Klin Wschr 70: 280-281.

Harris JS and Heller RH (1974) The detection of Klinefelter's syndrome at birth. Clin Pediatr 13: 581-586.

Heite HJ und Wetterauer K (1979) Zur Kenntnis der sauren Prostataphosphatase im Seminalplasma - Bestimmungsmethode und diagnostische Bedeutung. Andrologia 11: 113-122.

Hofmann N und Wang P (1975) Ulcera crurum, ein fakultatives Symptom des Klinefelter-Syndroms. Derm Mitt 23: 245-246.

Hohlbrugger G, Schweisfurth H and Dahlheim H (1982) Angiotensin I converting enzyme in rat testis, epididymis and vas deferens under different conditions. J Reprod Fertil 65: 97-103.

Holmes SD, Lipshultz LJ and Smith RG (1982) Transferrin and gonadal Dysfunction in man. Fertil Steril 38: 600-604.

Holub D, Grumbach MM and Jailer JW (1958) Seminiferous tubule dysgenesis (Klinefelter's syndrome) in identical twins. J Clin Endocrinol Metab 18: 1358-1368.

Hornstein OP, Rott HD, Schwanitz G und Grosse G (1974) Die XYY-Variante des Klinefelter-Syndroms. Dtsch Med Wschr 99: 248-251.

Howell R (1978) Hypostatic ulceration and Klinefelter's syndrome. Br Med J 2: 95-96.

Hsueh WA, Hsu TH and Federman DD (1978) Endocrine features of Klinefelter's syndrome. *Medicine* 57: 447-461.

Ishibe T, Nihara H, Kadotani T and Ohama K (1971) Enzyme activities in the seminal plasma of patients with sex-chromosome abnormalities. *Fertil Steril* 22: 774-777.

Isurugi K, Imao S, Hirose K and Aoki H (1977) Seminoma in Klinefelter's syndrome with 47,XXY 15s-karyotype. *Cancer (pha)* 39: 2041-2047.

Jacobs PA and Strong JA (1959) A case of human intersexuality having a possible XXY-sex determining mechanism. *Nature (Lond)* 183: 302.

Kaplan H, Aspillaga M, Shelley TF and Gardner LJ (1963) Possible fertility in Klinefelter's syndrome. *Lancet* *I*: 506.

Kemp NH, Stafford JL and Tanner RK (1961) Acute leukaemia and Klinefelter's syndrome. *Lancet* *II*: 434.

Kimmig J, Steeno O und Schirren C (1967) Ergebnisse der modernen biochemischen Forschungen auf dem Gebiet der Andrologie. *Internist* 8: 25-34.

Klinefelter HF, Reifenstein EC and Albright F (1942) Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a-leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 2: 615-627.

Knorr D, Mürset G, Prader A, Tolksdorf M und Wiedemann HR (1967) Die Testosteronausscheidung beim chromatinpositiven Klinefelter-Syndrom im Kindes- und Jugendalter. *Acta Endocrinol* 56: 65-70.

Krassnigg F, Töpfer-Petersen E, Frick J and Schill W-B (1983) Human seminal plasma relaxin and its relation to some semen parameters. *Proc World Congress on Fertil Steril*, Dublin 1983, in press.

Kunze J (1982) Das Klinefelter-Syndrom
Z Allg Med 58: 448-450.

Kurschat G, Leyh F und Tolksdorf M (1972) Atypisches Klinefelter-Syndrom mit XXXY-Geschlechtschromosomen. *Andrologie* 4: 269-275.

Laron Z and Hochman IH (1971) Small testes in prepubertal boys with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol* 32: 671-672.

Laron Z, Dickermann Z, Zamir R and Galatzer A (1982)
Paternity in Klinefelter's syndrome - a case report.
Arch Androl 8: 149-151.

Lawrence R and Yuceoglu AM (1961) Seminiferous tubule
dysgenesis: A case of Klinefelter's syndrome in a 10-month-old
child. Am J Dis Child 101: 635.

Lennox B (1963) Possible fertility in Klinefelter's syndrome.
Lancet II: 611.

Lewin LM, Shalev DP, Weissenberg R and Soffer Y (1981)
Carnitine and acylcarnitines in semen from azoospermic
patients. Fertil Steril 36: 214-218.

Loumaye E, Decooman S and Thomas K (1980) Immunoreactive
relaxin-like substance in human seminal plasma.
J Clin Endocrinol Metab 50: 1142-1143.

Mac Sween RN (1965) Reticulum-cell sarcoma and rheumatoid
arthritis in a patient with XY/XXY/XXXY Klinefelter's syndrome
and normal intelligence. Lancet I: 460-461.

Mann K, Goring W, Lipp W, Keipert B, Karl HJ, Geiger R and
Fink E (1980) Radioimmunoassay of human urinary kallikrein.
J Clin Chem Clin Biochem 18: 395-401.

Mauss J, Börsch G and Török L (1974) Differential diagnosis
of low or absent seminal fructose in man.
Fertil Steril 25: 411-415.

Mauss J, Neumann R, Moll B und Bartsch-Sandhoff M (1977)
Oligozoospermie bei Klinefelter-Syndrom. Hautarzt 28: 260-261.

Menchini-Fabris GF, Izzo PL, Bartelloni M, Meschini P and
Canale D (1983) The epididymal function. Proc World Congress
on Fertil Steril, Dublin 1983, in press.

Menzinger G, Fallucca F and Andreani D (1966) Klinefelter's
syndrome and diabetes mellitus. Lancet II: 747.

Mies R, Fischer H, Pfeiff B, Winkelmann W and Würz H (1982)
Klinefelter's syndrome and breast cancer.
Andrologia 14: 317-321.

Mikamo K, AguerCIF M, Hazeghi P and Martin-Du Pan R (1968)
Chromatin-positive Klinefelter's syndrome. A quantitative
analysis of spermatogonial deficiency at 3, 4, and 12 months
of age. Fertil Steril 19: 731-739.

Moghissi KS (1977) Position paper on sperm migration.
In: The uterine cervix in reproduction, hrsg. von V. Insler
G. Bettendorf. Stuttgart (S. 146 - 165).

Molinatti GM, Messina M, Isaia GC, Anselmo G, Fagiani MB,
Muttini G und Durio G (1974) Das Klinefelter-Syndrom.
Münch med Wschr 116: 1601-1608.

Molnar L (1970) Gleichzeitiges Vorkommen von Klinefelter-
Syndrom und Degeneratio pigmentosa retinae.
Klin Mbl Augenh 157: 663-667.

Monk B (1982) Vascular abnormality in Klinefelter's syndrome?
Lancet II: 491.

Moon KH, Osborn RH, Yannone ME and Bunge RG (1968) Seminal
fructose and homonal studies in Klinefelter's syndrome.
Invest Urol 6: 179-182.

Moon KH and Bunge RG (1970) Observations on the biochemistry
of human semen: 4. Cholesterol.
Fertil Steril 21: 80-83.

Moon KH and Bunge RG (1970) Observations on the biochemistry
of human semen: 5. Protein.
Fertil Steril 21: 220-221.

Mor C, Ben-Bassat M and Leiba S (1982) Leydig's and Sertoli cells.
Their fine structures in three cases of Klinefelter's syndrome.
Arch Pathol Lab Med 106: 228-231.

Murken J-D (1967) Chromosomen-Aberrationen und Schwachsinn.
Münch med Wschr 109: 1307-1313.

Murken J-D, Stengel-Rutkowski S, Walther JU, Westenfelder SR,
Remberger KH and Zimmer F (1974) Klinefelter's syndrome in
a fetus. Lancet II: 171.

Muts-Homsma SJ, Muller HP and Geraedst JP (1981)
Klinefelter's syndrome and acute non-lymphocytic leukemia.
Blut 44: 15-20.

Nennstiel H-J und Alich R (1969) Fructosebestimmung im
Ejakulat mittels Mikrolitersystem. Ärztl Lab 15: 197-198.

Nielsen J (1966) Klinefelter's syndrome and diabetes mellitus.
Lancet II: 748.

Nielsen J and Tsuboi T (1974) Electroencephalographic examination in the XYY syndrome and in Klinefelter's syndrome. Brit J Psychiat 125: 236-237.

Nielsen J (1977) Anomalien der Geschlechtschromosomen bei Erwachsenen. Nervenarzt 48: 517-527.

Niermann H (1960) Über Farbstörungen bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom. Arch klin und experiment Dermatologie 213: 775-777.

Niermann H (1962) Spermiogenese beim Klinefelter-Syndrom. Z Menschl Vererb- und Konstitutionslehre 36: 236-241.

Nistal M, Paniagua R, Abaurrea MA and Pallardo LF (1980) 47,XXY Klinefelter's syndrome with low FSH and LH levels and absence of Leydig cells. Andrologia 12: 426-433.

O'Byrne EM and Steinitz BG (1976) Radioimmunoassay (RIA) of relaxin in serum of various species using an antiserum to porcine relaxin. Proc Soc Exp Biol Med 152: 272-276.

Overzier C (1961) Sogenanntes echtes Klinefelter-Syndrom. In: Die Intersexualität, S. 283 - 303, G. Thieme, Stuttgart.

Overzier C (1964) Intersex. Lancet I: 699-700.

Overzier C (1973) Das Klinefelter-Syndrom. Deutsch Ärzteblatt 47: 3272.

Pasi A (1965) Die Häufigkeit des echten Klinefelter-Syndroms bei Autopsien. Schweiz med Wschr 95: 1581-1584.

Paulsen CA, Gordon DL and Carpenter RW (1968) Klinefelter syndrome and its variants: a hormonal and chromosomal study. Recent Progr Horm Res 24: 321-353.

Perwein and Schill W-B (1982) Androgen dependent seminal plasma proteins demonstrated by micro disc gradient polyacrylamide gel electrophoresis. Andrologia 14: 219-222.

Pfeiffer RA (1964) Doppelte Aneuploidie (Trisomie 21 und XXY) bei einem Säugling. Arch Kinderheilk 171: 69-79.

Pfeiffer RA, Wilking HH, Manz F und Krienitz B (1973) Die Chromosomenaberration 48,XXXY. Münch med Wschr 115: 594-598.

Plunkett ER and Barr ML (1956) Testicular dysgenesis, affecting the seminiferous tubules principally, with chromatin-positive nuclei. Lancet II: 853.

Prader A, Mürset G und Hauschteck E (1964) Das XXXY-Syndrom. Arch Kinderheilk 170: 20-32.

Raboch J (1957) Thirty-one men with female sex chromatin. J Clin Endocrinol Metab 17: 1429-1439.

Raboch J und Bleha O (1960) Über ein echtes Klinefelter'sches Syndrom mit kompletter Spermiogenese. Endokrinologie 39: 203-207.

Raboch J and Homolka J (1961) Acid phosphatases in the ejaculate of men with disturbances of somatosexual development. Fertil Steril 12: 368-374.

Raboch J und Maly V (1963) Somatometrische Befunde bei Männern mit Keimdrüsenstörungen. Endokrinol 44: 347-357.

Raboch J (1964) A clinical study of 100 chromatin-positive men. Fertil Steril 15: 331-337.

Raboch J and Skachova J (1965) The pH of human ejaculate. Fertil Steril 16: 252-256.

Raboch J, Starka L and Neuwirth J (1971) Hormonal testicular activity in chromatinpositive men. Endokrinol 58: 425-431.

Raboch J (1975) Incidence of hypospadia and epispadia in chromatin-positive men. Andrologia 7: 237-239.

Raboch J, Neuwirth J and Starka L (1975) Plasmatic testosterone values in 105 Klinefelters. Andrologia 7: 77-83.

Ratcliffe SG, Bancroft J, Axworthy D and McLaren W (1982) Klinefelter's syndrome in adolescence. Arch Dis Child 57: 6-12.

Rieck GW, Hohn H und Herzog A (1969) Hypogonadismus, intermittierender Kryptorchismus und segmentäre Aplasie der Ductus Wolffii bei einem männlichen Rind mit XXY Gonosomen Konstellation bzw. XXY/XX/XY Gonosomen-Mosaik. Dtsch Tierärztl Wschr 76: 133-138.

Rinieris PM, Malliaras DE, Batrinos ML and Stefanis CN (1979) Testosterone treatment of depression in two patients with Klinefelter's syndrome. Am J Psychiatry 136: 986-988.

Rock JA, Rock WA and Rary J (1982) Testicular morphology in the 47,XXY fetus at 16 weeks gestation. *Int J Gynaecol Obstet* 20: 261-263.

Ruder HJ, Loriaux DL, Sherins RJ and Lipsett MB (1974) Leydig cell function in men with disorders of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 244-247.

Saba P, Gambassi G, Novi AM and Luisi M (1969) Electron microscopy of the Leydig cells and hormone assays in Klinefelter's syndrome. *Endokrinologie* 55: 129-144.

Sachsse W, Overzier C und Knolle J (1967) Eine Sonderform des Klinefelter-Syndroms: Mosaik mit Verdoppelung des Y-Chromosoms (2X-2Y-Form). *Dtsch med Wschr* 92: 1213 1220.

Schiavi RC, Owen D, Fogel M, White D and Szechter R (1978) Pituitary-gonadal function in XYY and XXY men identified in a population survey. *Clin Endocrinol* 9: 233-239.

Schibler D, Brook CG, Kind HP, Zachmann M and Prader A (1974) Growth and body proportions in 54 boys and men with Klinefelter's syndrome. *Helv paediat Acta* 29: 325-333.

Schill W-B and Schumacher GFB (1972) Radial diffusion in gel for micro determination of enzymes. I. Muramidase, Alpha-Amylase, DNase I, RNase A, Acid Phosphatase and Alkaline Phosphatase. *Analyt Biochem* 46: 502-533.

Schill W-B (1973) Acrosin activity in human spermatozoa: methodological investigations. *Arch Dermatol Forsch* 248: 257-273.

Schill W-B and Schumacher GFB (1973) Micro radial diffusion in gel methods for the quantitative assessment of soluble proteins in genital secretions. In: *The Biology of the Cervix* (Blandau RJ and Moghissi K, eds.) pp. 173-200. The University of Chicago Press, Chicago.

Schill W-B (1975) Die Bedeutung proteolytischer Spermaenzyme für die Fertilität. *Hautarzt* 26: 514-523.

Schill W-B (1976) Fructosebestimmung im Spermaplasma. *Med Klin* 71: 1031-1041.

Schill W-B, Rjosk H-K und Krizić A (1980) Andrologische, biochemische und endokrinologische Untersuchungen bei subfertilen Männern während Kalikrein-Therapie. *Hautarzt* 31: 191-197.

Schill W-B, Jüngst D, Unterburger P and Braun S (1982) Combined hMG/hCG treatment in subfertile men with idiopathic normogonadotropic oligozoospermia. *Int J Androl* 5: 467-477.

Schill W-B and Dasilva M (1983) Results of spermatograms obtained close to conception. In: *Diagnostic Aspects of Andrology* (Schirren C and Holstein AF eds.) Grosse Verlag Berlin - Chicago.

Schirren C (1982) *Praktische Andrologie*. Karger Basel.

Segal JS and Nelson WO (1957) Developmental aspects of human hermaphroditism: the significance of sex chromatin patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 17: 676-690.

Siebenmann R (1958) Die Gonadendysgenesien: Klinefelter-Syndrom, Turner-Syndrom und echter Hermaphroditismus. *Virchows Arch Path Anat* 331: 417-440.

Smals AG, Kloppenborg PW and Benraad TJ (1974) Body proportions and androgenicity in relation to plasma testosterone levels in Klinefelter's syndrome. *Acta Endocrinol* 77: 387-400.

Smals AG, Pieters GF and Kloppenborg PW (1981) Indirect evidence of chronic Leydig cell desensitization in Klinefelter's syndrome. *Acta Endocrinol* 96: 552-556.

Sörensen K, Nielsen J, Wohlert M, Bennett P and Johnsen SG (1981) Serum testosterone of boys with karyotype 47,XXY (Klinefelter's syndrome) at birth. *Lancet* II: 1112-1113.

Sörensen K, Sörensen AM and Nielsen J (1981) Psychological and social development of adolescents with Klinefelter's syndrome. Paper presented on the Symposium "Human Behavior and Genetics" of the European Society of Human Genetics, Zürich.

Steinberger E, Smith KD and Perloff WH (1965) Spermatogenesis in Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocr* 25: 1325-1330.

Sterry W, Pfeiff B, Wieland W und Kurka M (1980) Zystische Akne und Klinikamptodaktylie bei Klinefelter-Syndrom (46,XY/47,XXY Mosaik). *Z Hautkr* 55: 667-671.

Stewart-Bentley M and Horton R (1973) Leydig cell function in Klinefelter's syndrome. *Metabolism* 22: 875-885.

Szczepski O, Goncerzewicz M, Krawczynski M und Bartkowiak (1980) Klinische, cytogenetische und psychoneurologische Beobachtungen bei Knaben mit Klinefelter-Syndrom. Monatsschr Kinderheilkd 128: 84-88.

Tauber PF, Zaneveld LJD, Propping D and Schumacher GFB (1975) Components of human split ejaculates. I. Spermatozoa, fructose, immunoglobulins, albumin, lactoferrin, transferrin and other plasma proteins. J Reprod Fert 43: 249-267.

Tauber PF, Zaneveld LJD, Propping D and Schumacher GFB (1976) Components of human split ejaculates. II. Enzymes and proteinase inhibitors. J Reprod Fert 46: 165-171.

Terheggen HG, Pfeiffer RA, Haug H, Hertl M, Diggins A und Schünke W (1973) Das XXXXY-Syndrom. Bericht über 7 neue Fälle und Literaturübersicht. Z Kinderheilkd 115: 209-233.

Theile U, Oepen J, Cordes U und Zabel B (1981) Das Klinefelter-Syndrom - keine Seltenheit. Beobachtungen an 59 Probanden. Med Welt 32: 1065-1068.

Tillinger K-G (1957) Testicular morphology. Acta Endocrinol Suppl 30: 81-88.

Topper E, Dickerman Z, Prager-Lewin R, Kaufman H, Maimon Z and Laron Z (1982) Puberty in 24 patients with Klinefelter's syndrome. Eur J Pediatr 139: 8-12.

Umapathy E, Manimekalai S and Govindarajulu P (1980) Lipid pattern in split ejaculate and Klinefelter's syndrome. Fertil Steril 33: 294-296.

Usadel KH, Leuschner U, Schwedes U, Schade C und Schoeffling K (1973) Über das Auftreten cholinergischer Nervenfasern in den Tubuluswänden des Hodens bei primärem Hypogonadismus (Klinefelter-Syndrom, Kryptorchismus) Klin Wschr 51: 1016-1023.

Varkey B and Funahashi A (1982) Restrictive defect in Klinefelter's syndrome. Chest 1: 132.

Wagner H, Böckel K, Lenau H und L'Hermite M (1976) LH, FSH und Prolactin im Serum vor und nach intravenöser Gabe von synthetischem LH-Releasing-Hormon sowie basale Testosteron-Serumspiegel bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom. In: Kaden R, Lübke F und Schirren C (eds.). Fortschritte der Fertilitätsforschung III, p 94-101, Grosse, Berlin.

Wais S and Salvati E (1966) Klinefelter's syndrome and diabetes mellitus. Lancet II: 747.

Wang C, Baker HW, Burger HG, de Kretser DM and Hudson B (1975) Hormonal studies in Klinefelter's syndrome. Clin Endocrinol 4: 399-411.

Warburg E (1963) A fertile patient with Klinefelter's syndrome. Acta Endocrinol 43: 12-25.

Wesner CE (1973) Prepubertal Klinefelter's syndrome. A report of six cases. J Ment Defic Res 17: 237-246.

Wieczorek V (1971) Chromosomen-Anomalien als Ursache von Fehlgeburten. Wilhelm Goldmann Verlag, München.

Wieland RG, Zorn EM and Johnson MW (1980) Elevated testosterone-binding globulin in Klinefelter's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 51: 1199-1200.

Witschi E, Nelson WO and Segal SJ (1957) Genetic, developmental and hormonal aspect of gonadal dysgenesis and sex inversion in man. J Clin Endocrinol Metab 17: 737-752.

Wu FC, Bancroft J, Davidson DW and Nicol K (1982) The behavioural effects of testosterone undecanoate in adult men with Klinefelter's syndrome: a controlled study. Clin Endocrinol 16: 489-497.

Wurst F (1971) Jugendpsychiatrische Aspekte des Klinefelter-Syndroms. Wien med Wschr 121: 457-459.

Yap PL, Renton WB, Price WH, Fyffe JA and Lipgard GP (1978) Response to thyrotropin releasing hormone in Klinefelter's syndrome. Clin Endocrinol 8: 237-240.

Yen SS, Ehera Y and Silver TM (1974) Augmentation of prolactin secretion by estrogen in hypogonadal women. J Clin Invest 53: 652-655.

Herrn Prof. Dr. med. Wolf-B. SCHILL
danke ich besonders herzlich für die
Überlassung des Themas und seine Hilfe.

Frau M. FEIFEL danke ich für die Hilfe
bei der Durchführung der Laborbestimmungen.

Lebenslauf

Name:	Reinhold Strasser
Geburtsdatum:	13. 08. 1948
Geburtsort:	Winhöring
Schul Ausbildung:	Volksschule: 1954-1961 Mittelschule: 1961-1965 Begabtenprüfung: 1971
Studium:	1967-1969 Hochschulinstitut für Leibesübungen in München 1969-1972 Bayerische Sportakademie in Grünwald 1977-1983 Ludwig Maximilians-Universität in München Fachrichtung: Medizin
Berufstätigkeit:	1975-1977 Dipl.-Sportlehrer am Gymnasium in Eschenbach i.d.OPf.

